ÜBER WESEN UND BEHANDLUNG

DER

URATISCHEN DIATHESE.

VON

Dr. RUDOLF KOLISCH.

AUS DER II. MEDICINISCHEN KLINIK (PROF. NEUSSER) IN WIEN.

STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1895.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

Vorrede.

Seit Jahrhunderten ist die Gicht ein beliebtes Arbeitsgebiet der Mediciner. Die bedeutendsten Pathologen haben sich mit der Erforschung ihres Wesens eifrigst beschäftigt. Trotzdem ist dasselbe bisher ein dunkles geblieben.

Es wird als Wagniss erscheinen, wenn ich den Versuch mache, in diesem Buche neue Wege zur Erschliessung dieses Gebietes zu eröffnen.

Zu meiner Rechtfertigung sei angeführt, dass von den älteren Gichttheorien keine einzige sich der Anerkennung auch nur der Mehrzahl der Aerzte zu erfreuen hat. Bei näherer Betrachtung im Lichte der modernen Stoffwechsellehre erscheinen sie auch sämmtlich lückenhaft und unhaltbar.

Es erschien mir daher eine dankenswerthe Aufgabe, auf Grund eigener Untersuchungen eine den neuesten Errungenschaften der Physiologie entsprechende Erklärung der in Rede stehenden Stoffwechselstörung zu versuchen.

Wenn ich auch das mir gesteckte Ziel in den folgenden Blättern nicht erreiche, so werde ich meine Aufgabe als erfüllt ansehen, wenn es mir gelingen wird, einen Weg zu zeigen, welcher uns der Erkenntniss des Wesens dieser Krankheit näher bringen dürfte.

Inhalt.

Seite

Vorrede 3

Einleitung.

Begriffsbestimmung 7

I. Capitel.

Die Quellen der Alloxurkörper und ihre Bildung im menschlichen Organismus 11
Einfluss der Alkalien 11
Individuelle Grösse der Alloxurkörperausscheidung 12
Abstammung der Alloxurkörper aus Nuclein 13
Bedingungen der Alloxurkörperbildung im menschlichen Organismus . . . 17
Ort der Harnsäurebildung 20
Verhalten der Alloxurkörper bei Nierenkranken 22

II. Capitel.

Welche Rolle spielt die Harnsäure bei der Pathogenese der Gicht? . . . 26
Bedeutungslosigkeit der Harnsäure in der Aetiologie der Nierenveränderung 27
Blei und Nierenveränderung 28
Alloxurkörper bei uratischer Diathese 31
Wirkung der Alloxurbasen auf die Nieren 32
Analogie zwischen Blei- und Alloxurkörpervergiftung 34

III. Capitel.

Die Ursachen der Vermehrung der Alloxurkörper im Harne 36
Verhalten beim Normalen 36
Vorübergehende Vermehrung 37
Dauernde Vermehrung 38
Verhalten bei Leukämie 38
Verhalten beim Uratiker — Alloxurdiathese 41

Seite

Erklärung der Harnsäurebefunde der Autoren 42
Blutbefund nach Neusser 44

IV. Capitel.

Uratische Diathese, Lithiasis, Gicht 45
Symptome der uratischen Diathese bei anderen Erkrankungen 46
Symptomatologie der Frühstadien der uratischen Diathese 48
Uratische Diathese der Kinder 50
Entwicklung der echten Gicht 52
Acuter Gichtanfall 54

V. Capitel.

Therapeutische Grundsätze 58
Alkalitherapie 59
Diät 61
Körperbewegung 65

Anhang.

Krankengeschichten 67
Uratische Diathese 67
Echte Gicht 69
Uratische Diathese im Kindesalter 72

Einleitung.

An die Spitze einer jeden Arbeit über Stoffwechselkrankheiten sollten die Worte Claude Bernard's [1]) gesetzt werden, mit denen er in der Einleitung zu seinen Vorlesungen über Diabetes den Begriff Krankheit definirt. „. . . wie Sie wissen, nehme ich an, dass jede beliebige Krankheit Erscheinung einer irgendwie umgewandelten physiologischen Function ist, dass mit anderen Worten jede Krankheit eine correspondirende Normalfunction besitzt, deren Störung, Steigerung, Abnahme oder Erlöschen sie darstellt."

Wenn auch im Laufe der Decennien die Lehren Claude Bernard's viele Modificationen erfahren haben, bleibt für die Stoffwechselkrankheiten der oben citirte Satz auch heute noch zu Recht bestehen und muss die Grundlage bilden, von der die experimentelle Erforschung auszugehen hat.

Auf unser Thema übertragen lautet die Fragestellung: Welches ist der normal ablaufende Vorgang, dessen quantitative Störung das Wesen der sogen. uratischen Diathese ausmacht?

Bisher wurde hierauf zur Antwort gegeben: „Die in Frage stehende physiologische Function ist die Harnsäureausscheidung." Quantitative Störungen der letzteren, bedingt durch Anomalien ihrer Bildung und ihrer Löslichkeitsverhältnisse sollten der uratischen Diathese zu Grunde liegen.

Die Richtigkeit dieser Beantwortung vorausgesetzt, zeigt sich, dass selbst die bedeutendsten Forscher auf diesem Gebiete sich bei

[1]) Claude Bernard, Vorlesungen über Diabetes, deutsch von Posner. 1878, S. 30.

ihren Untersuchungen nicht strenge an die in der Definition Bernard's ausgesprochene Richtschnur gehalten. Dies ist unbedingt ein Fehler. Die Erkenntniss einer Stoffwechselanomalie kann nur in physiologischen Thatsachen fussen. Dieses Verlassen der physiologischen Basis ist der Grund dafür, dass Theorien aufgestellt wurden, die lehren, dass die Harnsäure bei der Gicht an ungewöhnlichen Stellen im Organismus gebildet werde, wo sie de norma nicht entsteht, dass ihre Löslichkeitsverhältnisse andere werden und ähnliches.

Heute wissen wir, dass die Harnsäurebildung ebenso ein specifischer Vorgang ist, wie die Gallenbildung beispielsweise und als solcher an bestimmte Zellengruppen gebunden ist. Die Annahme, dass unter gewissen pathologischen Voraussetzungen die Harnsäure an abnormen Orten gebildet wird, ist ebenso zu verwerfen, wie die Annahme, dass die Galle unter gewissen Bedingungen ausserhalb der Leber entstehe.

Eine derartige Anschauung würde ein Aufgeben des Zusammenhangs mit den physiologischen Thatsachen und damit eine Verzichtleistung auf das Verständniss des pathologischen Vorgehens bedeuten.

Die Antwort aber, welche auf die Frage nach der bei der Gicht gestörten Normalfunction bisher gegeben wurde und die wir oben kurz skizzirt haben, ist überhaupt nicht zutreffend. Wie unsere Untersuchungen zeigen werden, muss dieselbe vielmehr lauten: „Der bei der uratischen Diathese quantitativ alterirte Normalvorgang ist der Zerfall des Nucleins der Zellkerne, besonders der Kerne der Leukocyten und die Bildung von Alloxurkörpern aus den Nucleinzerfallsproducten."

Unregelmässigkeiten der Harnsäureökonomie (ich meine damit sämmtliche bei der Gicht von den Autoren angegebenen Harnsäurebefunde) stellen nur ein Symptom der Krankheit dar, ohne das Wesen derselben auszumachen.

Dass bisher bloss die Harnsäure eine Rolle in der Pathologie der Gicht spielte, erklärt sich aus der Thatsache, dass vor den Untersuchungen von Kossel, Salomon und Horbaczewski u. A., auf welche wir später ausführlicher zurückkommen, die Stellung der Harnsäure zum Nuclein und den sogen. Nucleinbasen nicht aufgeklärt war.

Vor den bezeichneten Autoren lehrte man, dass die Harnsäure ein bei dem Zerfall der Eiweisskörper abfallendes Nebenproduct und ihre Menge von den oxydativen Vorgängen abhängig sei. Heute aber besteht die wohlbegründete Annahme, dass die Harnsäure und die

Nucleinbasen, d. h. die Alloxurkörper (s. unten), aus dem Nuclein der Zellkerne entstehen, und ihre Gesammtmenge daher von der Grösse des Nucleinzerfalles abhängt.

Da unsere Untersuchungen das Wesen der uratischen Diathese in eine Störung des Nucleinzerfalles und der Alloxurkörperbildung setzen, hat für uns auch das Verhalten der Harnsäure im Harne des Uratikers nicht mehr die dominirende Bedeutung wie früher.

An der Verschiedenheit der Resultate bezüglich der Harnsäuremenge im Harne der Gichtiker, sind bisher so gut wie alle Gichttheorien gescheitert.

Anders wird dies bei Berücksichtigung der Zahlen für die gesammten ausgeschiedenen Alloxurkörper. Da finden wir immer eine Abweichung von der Norm nach derselben Richtung, um es gleich zu sagen, immer eine Vermehrung gegenüber physiologischen Verhältnissen, gleichviel welche Erscheinungsform der uratischen Diathese und welches Stadium wir vor uns haben. Die Schwankungen der Harnsäurezahlen haben unserer Theorie zufolge mit dem Wesen der uratischen Diathese nichts zu thun. Sie besitzen nur eine symptomatische Bedeutung für die functionelle Tüchtigkeit jener Organe (Nieren), in welchen wir die Hauptbildungsstätten der Harnsäure sehen.

Finden wir an den hohen Alloxurkörperzahlen die Harnsäure mit hohem Procentsatz betheiligt, so werden wir daraus schliessen, dass wir es mit einem Uratiker zu thun haben, bei dem jene Organe mit voller Leistungsfähigkeit arbeiten, welche die Nucleinderivate zu Harnsäure umprägen.

Finden wir in einem anderen Falle, dass zu den hohen Alloxurkörperzahlen die Harnsäure nur ein Geringes beiträgt, so ersehen wir daraus, dass dieser zweite Uratiker keine intacten Organe für Harnsäureprägung besitzt, und die überwiegende Menge von Nucleinderivaten daher in Form von Alloxurbasen ausgeschieden wird.

Unsere Untersuchungen werden ergeben, wann der erste und wann der zweite Fall eintritt.

Unsere Beweisführung wird sich dann noch mit folgenden zwei Fragen zu befassen haben:

Erstens werden wir zeigen müssen, dass die bisher als Grundnoxe der uratischen Diathese geltende Harnsäure allein nicht im Stande ist, auch bei quantitativer Störung ihrer Bildungs- und Ausscheidungsverhältnisse, das Krankheitsbild der Gicht und anderer uratischer Zustände zu produciren.

Auf der anderen Seite wird uns obliegen nachzuweisen, dass eine Steigerung des Zerfalles von Nuclein und eine vermehrte Circulation seiner Zerfallsproducte (Alloxurkörper) im Blute wohl geeignet ist, alle Symptome der Gicht und verwandter pathologischer Zustände zu erklären.

Vom Eingangs citirten Grundsatze Cl. Bernard's ausgehend, werden wir also zuerst die Normalfunction, die Alloxurkörperbildung, besprechen; dann erweisen, dass eine quantitative Störung derselben der uratischen Diathese zu Grunde liegt; und endlich, nach vorausgehender kritischer Beleuchtung der Bedeutung der Harnsäure für die genannte Krankheit den Versuch machen, die Symptome, welche die Uratiker bieten, auf die bezeichnete Stoffwechselstörung zurückzuführen.

I. Capitel.

Die Quellen der Alloxurkörper und ihre Bildung im menschlichen Organismus.

Aus den einleitenden Bemerkungen haben wir entnommen, dass die Geschichte der uratischen Diathese im engen Zusammenhang mit der Lehre von der Harnsäurebildung in zwei Perioden zerfällt. Die Literatur der ersten Periode, unseren Gegenstand betreffend, hat nur mehr historisches Interesse.

Als allgemein anerkannte Ansicht stand fest, dass die Harnsäure, analog den anderen stickstoffhaltigen Zerfallsproducten des Eiweisses, wie z. B. der Harnstoff, aus dem Zerfalle des Albumins ihren Ursprung nimmt, und bis in die neueste Zeit wurde die Harnsäure für eine niedrigere Oxydationsstufe des Harnstoffes angesehen. Mit dieser letzteren Ansicht im Zusammenhange steht eine Unzahl von Arbeiten, die sich mit der Ausscheidung der Harnsäure unter den mannigfachsten, theils medicamentösen, theils krankhaften Einflüssen beschäftigen, welche Einflüsse Variationen der Oxydationsgrösse darstellen sollen.

Das Prototyp dieser Arbeiten sind die Untersuchungen über den Einfluss der Alkalien auf die Ausscheidung der Harnsäure.

Trotzdem alle Autoren darüber einig sind, dass unter dem Einfluss der Alkalien die oxydativen Vorgänge eine Steigerung erfahren, ist mit Bezug auf die Harnsäureausscheidung ein einheitliches Resultat bisher nicht erzielt worden.

Clar[1]) fand nach Eingabe von einer 1 g kohlensaurem Natron

[1]) Clar, Centralblatt f. d. medic. Wissenschaften. 1888, S. 466.

pro die entsprechenden Menge Gleichenberger Wasser einen Anstieg von 1,197 auf 1,478, bald aber ein Absinken zur Norm.

Hermann[1]) gab pflanzensaure Alkalien ohne sichtbaren Einfluss.

Salkowski[2]), der die Untersuchungen von Spilker mittheilt, gibt an, bei Eingabe von grossen Dosen essigsauren Natrons, 10—20 g, eine Herabsetzung der Harnsäureausscheidung bewirkt zu haben, die beiläufig 15—30% betrug.

Stadelmann[3]) und seine Schüler Burchard und Klemptner fanden ebenfalls eine Abnahme der Harnsäure um ca. 20—30% nach Einnahme von 18 g Natroncarbonat.

Es sei schon an dieser Stelle erwähnt, dass derartige Versuche, wenn dieselben nur die Ausscheidung der Harnsäure allein berücksichtigen, keine weitgehenden Schlüsse gestatten. Wie wir bereits angedeutet haben, steht nämlich die Harnsäureausscheidung in engem Zusammenhang mit der Ausscheidung der sogen. Xanthinbasen, da beide eine gemeinsame Ursprungsquelle im Organismus besitzen. Weiters ist zu beachten, dass die Grösse der Harnsäurebildung von zwei Factoren abhängt: Erstens von der Grösse des für Basen und Säure vorhandenen Bildungsmateriales und zweitens von der specifischen Fähigkeit des Organismus aus dem gegebenen Materiale Harnsäure zu bilden. Es ist klar, dass bei Untersuchungen über die Harnsäurebildung immer beiden Factoren Rechnung zu tragen ist. Aus diesem Grunde sind die älteren Versuche zu weiteren Schlüssen nicht verwerthbar. Dies gilt natürlich auch für die eben erwähnten Alkaliversuche.

Unter dem Eindrucke der älteren Lehre, welche die Harnsäure aus den Eiweisskörpern entstehen liess, galt als oberster therapeutischer Satz, die Zufuhr der Eiweisskörper beim Uratiker auf ein Minimum zu reduciren etc.

Diese Annahme wurde durch die Versuche von Mareš[4]) widerlegt, der nachwies, dass die Harnsäureausscheidung von der Nahrung nur wenig beeinflussbar ist, vielmehr jedes bestimmte Individuum sozusagen für einen individuellen Harnsäurewerth eingestellt ist. Diese Harnsäure wird aus den Geweben des Körpers auch während des Fastens gebildet.

---

[1]) Hermann, Deutsch. Archiv f. klin. Medicin. Bd. 43, S. 273.

[2]) Salkowski, Virchow's Archiv. Bd. 117, S. 570.

[3]) Stadelmann, Ueber den Einfluss der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. Stuttgart 1890.

[4]) Mareš, Archives slaves de biologie. 1888, III, p. 207.

Die Erklärung für dieses Verhalten lag in den gleich anzuführenden Arbeiten Salomon's, Kossel's und Horbaczewski's.

Ich halte es für zweckmässig, die Entwicklung der Lehre von der Abstammung der Alloxurkörper aus dem Kernnuclein in ihrer genauen historischen Reihenfolge anzuführen. Salomon[1]) war der erste, der auf das Freiwerden von Xanthinkörpern bei der Digestion von Organen aufmerksam gemacht hat (1879). Er hielt sie jedoch damals noch für Abkömmlinge von Eiweiss. Kurz darauf erkannte Kossel[2]) das Hypoxanthin als Bestandtheil des Hefenucleins.

Zwei Jahre später, in das Jahr 1881, fällt die grundlegende Arbeit Kossel's[3]). Nach dem Vorgange Miescher's stellte Kossel aus Eiter reines Nuclein dar, aus welchem er durch 40stündiges Kochen mit Wasser Hypoxanthin abspaltete. Die entstandene Menge Hypoxanthin entsprach der zum Versuch verwendeten Menge Nuclein. Dasselbe Resultat gab auch ein aus Blutkörperchen der Gans dargestelltes Nuclein.

Zusammengehalten mit dem ersten Befunde sieht Kossel in dem Nuclein die Muttersubstanz des Hypoxanthins und widerlegt die Behauptung Salomon's, dass die Xanthinkörper aus Eiweiss entstehen. Die Beobachtung Salomon's, der Xanthin aus Fibrin entstehen sah, führt Kossel auf Verunreinigung des Fibrins mit Leukocyten zurück. Alle Einwände Kossel's erkannte Salomon[4]) als richtig an und schliesst sich seiner Anschauung über die Abstammung der Xanthinkörper an.

In einer späteren Arbeit, „Ueber die Chemie des Zellkernes", wies Kossel[5]) auch für Xanthin und Guanin die Abstammung aus Nuclein nach. In dieser Arbeit macht Kossel zum ersten Mal auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Hypoxanthin und Harnsäure aufmerksam. Er schliesst dies aus dem relativen Reichthum der Muskeln der Vögel gegenüber den Säugethieren an Hypoxanthin, und zweitens aus dem zuerst von Scherer[6]) nachgewiesenen, von Anderen bestätigten Reichthum des leukämischen Blutes an Hypoxanthin. Den letzteren Befund führt er auf die

---

[1]) Salomon, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. II, S. 65.
[2]) Kossel, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. III, S. 284.
[3]) Kossel, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. V, S. 152.
[4]) Verhandl. der physiol. Gesellsch. Berlin 1881. 20. Mai.
[5]) Kossel, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. VII, S. 7.
[6]) Scherer, Verh. der Würzb. med. Ges. 1852, S. 325.

Vermehrung der kernhaltigen Elemente (Leukocyten) im Blute zurück.

Kurz darauf entdeckte Kossel[1]) das Adenin und rechnete dasselbe zu den Nucleinbasen.

In derselben Arbeit macht er auch die interessante Beobachtung, dass die Nucleine des Dotters und der Milch keine Basen enthalten.

Der von Kossel vermuthete Zusammenhang von Harnsäure und Nucleinbasen, resp. deren Muttersubstanz, dem Nuclein der kernhaltigen Elemente, wurde nach Kossel's Entdeckung des öfteren ausgesprochen. So z. B. von Nencki und Sieber[2]), Stadthagen[3]), Ebstein[4]) u. A., die alle die bei Leukämie gemachten Befunde in diesem Sinne deuteten. Das Verdienst, diesen Zusammenhang experimentell nachgewiesen zu haben, gebührt Horbaczewski[5]).

Nachdem derselbe schon früher die Synthese der Harnsäure gelehrt hatte, suchte er in seinen „Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugethierorganismus" zunächst den Einfluss von arcylsaurem Natron auf die Harnsäurebildung zu prüfen. Dieser Versuch blieb jedoch ohne Erfolg.

Die uns interessirenden Experimente beziehen sich auf die Bildung der Harnsäure aus Milzpulpa und Blut. Horbaczewski ging ebenfalls von der bekannten Thatsache aus, dass bei Leukämikern die Harnsäure in enormer Menge ausgeschieden wird, und brachte dieselbe in Zusammenhang mit der Vermehrung der Leukocyten. Den experimentellen Nachweis für diese Annahme erbrachte er in folgender Weise: Frisch ausgequetschte Milzpulpa vom Kalb wurde mit Blut gemischt und in einer Drechsel'schen Waschflasche unter einem continuirlichen Luftstrom bei einer Temperatur von 37—40° durch mehrere Stunden digerirt. Während in dem frisch untersuchten Gemenge keine oder nur Spuren von Harnsäure auffindbar waren, zeigte dasselbe nach mehrstündigem Erwärmen auf 40° und Durchleiten von Luft Mengen von 40—140 mg Harnsäure auf 40 bis 100 g Milzpulpa. Controlversuche mit Blut allein ergaben nur minimale Mengen von Harnsäure. Das Material für die beobachtete Bildung von Harnsäure aus Milzpulpa ist in den Leukocyten zu suchen

---

[1]) Kossel, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. X, S. 248.
[2]) Nencki u. Sieber, Pflüger's Archiv. Bd. 31, S. 319.
[3]) Stadthagen, Virchow's Archiv. Bd. 109, S. 390.
[4]) Ebstein, Congr. f. inn. Med. 1889, S. 143.
[5]) Horbaczewski, Wiener Akademieberichte. 1889.

und dieselben auch für die Entstehung der Harnsäure aus Blut allein verantwortlich zu machen. Eine wesentliche Rolle bei der Harnsäurebildung spielt die Anwesenheit von Blut und die Temperatur wie auch der Sauerstoff. Diese Experimente wurden mit gleichem Erfolge mit der menschlichen Milz wiederholt. Dass jedoch beim Menschen die Harnsäure in der Milz gebildet werde, stellte sich als unwahrscheinlich heraus, da die Milz nur Spuren von Harnsäure enthält.

In der folgenden Arbeit (1891) behandelt Horbaczewski [1]) die Entstehung von Harnsäure und Xanthinbasen. Die Versuche beziehen sich auf die Isolirung jener Substanz, aus der die Harnsäure gebildet wird. Frische Milzpulpa wird bei 50° längere Zeit digerirt, im Filtrate ist die Substanz enthalten, aus der durch weiteres mehrstündiges Erwärmen auf 40—50° unter Zusatz von arteriellem Blut, Wasserstoffsuperoxyd oder selbst Luft allein, Harnsäure gebildet wird. In dem Filtrate von der Milzpulpa selbst ist keine Harnsäure nachweisbar, wohl aber Xanthinbasen. Auch diese sind aber in der Milzpulpa nicht vorgebildet, sondern sind erst durch einen geringen Grad von Fäulniss entstanden. Die Milzpulpa enthält eine Vorstufe derselben.

Die letztere besitzt eine Atomgruppe, die entweder Xanthinbasen oder Harnsäure gibt, je nachdem sie vor der Spaltung oxydirt wird oder nicht. Aus Xanthinbasen selbst kann durch Oxydation keine Harnsäure gewonnen werden. Die oben erwähnte Muttersubstanz kann unter geeigneten Bedingungen Xanthinbasen oder Harnsäure in äquivalenter Menge abgeben. Horbaczewski wies experimentell nach, dass aus der gleichen Menge Milzpulpalösung bei genügender Oxydation eine Harnsäuremenge entsteht, welche derselben Quantität Stickstoff entspricht, wie die bei Abhaltung der Oxydation durch einfache Spaltung aus der gleichen Menge gebildeten Xanthinbasen. Bisher ist es Horbaczewski nicht gelungen, diese Vorstufe zu isoliren. Der Beweis, dass dieselbe in den Kernen der lymphatischen Elemente enthalten ist, wurde durch jene Versuche erbracht, die sich auf die Gewinnung von Harnsäure aus dem aus Leukocytenkernen dargestellten Nuclein beziehen.

Eine von Sadowenj und Formanek auf Anregung Horbaczewski's ausgeführte Versuchsreihe ergab das Resultat, dass ausser der Milz auch andere kernhaltige Organe bei gleicher Behandlung

[1]) Horbaczewski, Wiener Akademieberichte. 1891.

Harnsäure liefern; wie wir oben gesehen, hat Kossel[1]) schon früher für die Xanthinbasen dasselbe nachgewiesen. Es ist also das Nuclein der Kerne überhaupt, aus welchem Harnsäure und Basen gebildet werden.

Auch directe Versuche mit Verfütterung von Nuclein führten zu einer deutlichen Steigerung der Harnsäure im Urin. Diese Angaben Horbaczewski's erfuhren in neuester Zeit durch Versuche von Weintraud[2]) und durch unsere eigenen Untersuchungen eine Bestätigung. Nachdem erwiesen war, dass Harnsäure und Xanthinbasen aus dem Zerfalle nucleinhaltiger Gewebe hervorgehen, handelte es sich um die Beantwortung der Frage, welche Zellen de norma das Material hiefür hergeben.

Horbaczewski sieht in den Leukocyten diejenigen Zellen, die diesen Zweck zu erfüllen haben, da sie unter allen cellulären Elementen den grössten Schwankungen unterworfen sind. Zur Begründung seiner Anschauung führt Horbaczewski eine Reihe klinischer Erfahrungen an. So das Verhalten des Kinderharns, dessen Harnsäurereichthum mit der Leukocytose der Kinder zusammen zu hängen scheint, ferner eine Reihe von Untersuchungen über Verdauungsleukocytose, aus denen hervorgeht, dass die durch Einfuhr von Nahrungsmitteln hervorgerufene Vermehrung der Leukocyten mit einer Steigerung der Harnsäureausfuhr verbunden ist. Dort, wo die Verdauungsleukocytose ausbleibt, fehlt auch die Harnsäuresteigerung, wie z. B. die Erfahrungen Horbaczewski's an Magencarcinom-Patienten lehren.

Die Harnsäurebildung hängt aber von individuellen Eigenthümlichkeiten ab, die vielleicht in dem verschiedenen Verhalten der Leukocyten ihren Grund haben mögen. Schon früher wurde von Mareš[3]) und Salkowski[4]) die Existenz eines individuellen Harnsäurewerthes betont. Daher kann der Nahrung nur ein relativer Einfluss auf die Harnsäureausscheidung beigelegt werden, insofern sie verschiedene Grade der Leukocytose hervorzurufen im Stande ist.

Eine grosse Reihe von Versuchen stellte Horbaczewski an über die Beeinflussung der Harnsäurebildung durch Gifte mit gleichzeitiger Beobachtung der Leukocyten. Es stellte sich heraus, dass Chinin Leukocyten und Harnsäure in gleichem Sinne beeinflusst

---

[1]) l. c.

[2]) Weintraud, Berl. klin. Wochenschr. 1895.

[3]) Mareš l. c.

[4]) Salkowski l. c.

und zu einer Verminderung beider führt, ebenso das Atropin, während Pilocarpin den entgegengesetzten Effect hat. Ein scheinbar paradoxes Verhalten zeigten Antipyrin und Antifebrin, indem dieselben Vermehrung der Leukocyten und Verminderung der Harnsäure hervorriefen. Horbaczewski erklärt dieses Verhalten durch eine specifische Wirkung des Antipyrins und Antifebrins, durch welche die Leukocyten vor dem Zerfalle bewahrt werden, eine Art conservirenden Einflusses.

Es liegen somit in den Untersuchungen Horbaczewski's ausreichende experimentelle Beweise vor, die uns berechtigen, als Material für die Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen das aus den Leukocyten freiwerdende Nuclein anzusehen.

Ausser dieser Thatsache sind durch die Versuche Horbaczewski's auch die Bedingungen festgestellt worden, unter welchen aus der dem Nuclein entstammenden Zwischenstufe, einerseits Alloxurbasen, andererseits Harnsäure gebildet wird.

Im Experimente sind es vorwiegend oxydative Vorgänge, die zur Bildung der Harnsäure führen, während zur Entstehung der Xanthinbasen Spaltungen allein genügen.

Dass diese für das Experiment geltenden Bedingungen auch im menschlichen Organismus bei der Bildung der Alloxurkörper aus dem Nuclein Geltung haben, ist durch die Untersuchungen von Kolisch und Stejskal[1]) festgestellt worden.

In ihrer Arbeit „Ueber die durch acuten Blutzerfall bedingten Veränderungen des Harns" wird gezeigt, dass genau wie im Experimente Horbaczewski's bei der Bildung von Harnsäure und Basen die Menge der ersteren von der Grösse der oxydativen Vorgänge abhängig ist. Sinken die letzteren unter ein gewisses Minimum, bleibt die Bildung der Harnsäure fast ganz aus und die Zerfallsproducte des Nucleins werden nur in der Form von Basen ausgeschieden.

Da eine ähnliche Beobachtung in der medicinischen Literatur bisher nicht beschrieben ist, und bei der Bedeutung derselben für unsere Angelegenheit, sei es gestattet, dieselbe an dieser Stelle kurz zu recapituliren.

Ein an Pseudoleukämie leidender Patient zeigte in den letzten Lebenstagen eine rapide Abnahme der Zahl der rothen Blutkörperchen, wie sie bisher kaum beobachtet wurde. Innerhalb zweier Tage sank

[1]) Kolisch u. Stejskal, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XXVII, 5, 6.

die Anzahl der rothen Blutkörperchen im Kubikmillimeter um zwei Millionen. Klinisch und noch deutlicher bei der Section wurde eine hochgradigste Blutleere constatirt. Nicht allein erschienen sämmtliche Organe absolut blass, auch die Blutgefässe, selbst die grössten, waren vollständig blutleer. Offenbar war die an körperlichen Elementen ganz verarmte Blutflüssigkeit beim Liegen der Leiche diffundirt. — Während des Lebens war bei diesem Patienten eine genaue Stoffwechseluntersuchung mit Rücksicht auf Stickstoff und Phosphorsäure angestellt worden.

Von den uns hier interessirenden Resultaten sei nur hervorgehoben, dass gegenüber enorm grossen Mengen von Alloxurbasen auffallend kleine Harnsäuremengen gefunden wurden. An einem Tage ergab die Harnuntersuchung:

Gesammtstickstoff	24,293
Alloxurkörperstickstoff . . .	0,311
Harnsäure	0,094
Basen	0,84
Harnmenge	2450

Aus diesem Befunde sind wir zu dem Schlusse berechtigt, dass für die Bildung der Harnsäure im Organismus ein gewisser Grad von Oxydationen nöthig ist, der an die Integrität des Blutbestandes gebunden ist. Die klinische Erfahrung lehrt allerdings, dass der Grad von Blutarmuth, wie er die gewöhnlich zur Beobachtung kommenden anämischen Zustände begleitet, die Oxydation im Körper nicht in solch hochgradiger Weise herabsetzt, dass die Bildung der Harnsäure darunter leiden würde. Dieser Effect wird wohl nur in den seltensten Fällen (wie in dem citirten) zu Stande kommen, wo es in rapider Weise zum excessiven Blutzerfall kommt.

An diesem einen Beispiel sehen wir am besten, welche Wandlungen die Theorien der Harnsäurebildung durchgemacht haben. Während die ältere Anschauung lehrte, dass bei mangelhafter Oxydation die Harnsäurebildung auf Kosten der normalen Endproducte des Eiweisszerfalles steigt, lernen wir aus den neuesten Untersuchungen, dass zur Bildung der Harnsäure im Gegentheil oxydative Vorgänge unerlässlich sind.

Aenderungen in der Grösse der Harnsäureausscheidung können nun zweifacher Art sein. Erstens kann es sich um Störungen der Harnsäurebildung handeln, und zweitens um Schwankungen in dem Freiwerden des Harnsäure producirenden Materiales, wie dies zur

Genüge aus den citirten Untersuchungen Horbaczewski's und seiner Schüler hervorgegangen ist.

Durch die Bestimmung der Harnsäure allein wird sich nicht entscheiden lassen, welcher Art die Schwankung in der Harnsäureausscheidung ist, sobald aber an die Stelle der bisher geübten ausschliesslichen Harnsäurebestimmung die Bestimmung der gesammten Alloxurkörper tritt, wird man leicht unterscheiden können, ob es sich um Differenzen des Bildungsmateriales oder um Störungen der Harnsäureprägung handelt. Mit diesem letzteren Terminus möchten wir die Umwandlung der aus dem Nuclein entstehenden Zwischenproducte in Harnsäure, wie sie im normalen Organismus vor sich geht, bezeichnen.

Aus unseren Untersuchungen[1]) über diesen Gegenstand ging hervor, dass bei der Bildung der Harnsäure im menschlichen Organismus noch ein zweiter Factor eine Rolle spielt, und zwar scheint es sich hiebei um eine specifische Function gewisser Zellen zu handeln. Da diese Frage in engem Zusammenhange steht mit dem Studium des Ortes der Harnsäurebildung, so sei dieselbe gemeinsam mit dem letzteren Thema hier abgehandelt.

Die Frage nach dem Orte der Harnsäurebildung ist eine der ältesten und strittigsten in der Physiologie. Es sei gleich von vornherein betont, dass die durch Thierexperimente gewonnenen Thatsachen nur mit grosser Vorsicht für die menschliche Pathologie zu verwerthen sind, denn gerade mit Rücksicht auf die Harnsäurebildung sind bei den einzelnen Thierclassen die widersprechendsten Resultate gewonnen worden.

Um nur zwei Beispiele anzuführen, erwähne ich folgende Thatsachen:

Salkowski[2]) hat beim Hunde durch Alkalien eine Vermehrung der Harnsäure hervorrufen können, während er beim Menschen das Gegentheil beobachtete. Salkowski betont selbst diesen Gegensatz zwischen dem Stoffwechsel des Hundes und des Menschen und führt ihn darauf zurück, dass die Alkalien bei beiden in Bezug auf die Oxydationsvorgänge von gegentheiliger Wirkung sind, und zwar sollen bei Hunden durch Alkalien die Oxydationen herabgesetzt werden. Uns scheint allerdings vielmehr die ungleiche Wirkung der Alkalien bei verschiedenen Thieren auf den Darm und den damit zusammen-

---

[1]) Kolisch u. Dostal, Wiener klin. Wochenschr. 1895, Nr. 23, 24.

[2]) l. c.

hängenden Leukocytenzerfall hiebei in Betracht zu kommen. Sicheren Aufschluss hierüber können aber nur, wie schon hervorgehoben, Bestimmungen der Gesammtsumme der Alloxurkörper geben. Im obigen Sinne liesse sich etwa die Angabe von Lomikowsky[1]) verwerthen, welcher als Hauptwirkung der Alkalien auf den Darm des Hundes eine deutliche Hyperplasie der lymphatischen Elemente des Darmes beobachten konnte. Auf diese Weise liesse sich die von Salkowski beobachtete Harnsäurevermehrung leicht erklären.

Ein zweites Beispiel illustrirt ebenfalls das ungleiche Verhalten des Menschen und Hundes. Es ist dies die Differenz im Verhalten gegenüber gewissen Medicamenten.

Horbaczewski[2]) und Chittenden[3]) fanden beim Menschen nach Eingabe von Antipyrin Verminderung der Harnsäure, während Kumagawa[4]) beim Hunde durch das gleiche Mittel Vermehrung derselben hervorrief.

Auch für diese Differenzen ist wahrscheinlich die obige Erklärung die richtige.

Nur denjenigen Thatsachen der Experimentalpathologie, welche mit den am Krankenbette gesammelten Erfahrungen in Einklang zu bringen sind, werden wir Bedeutung beimessen, wenn es sich darum handeln wird, daraus Schlüsse auf den Ort der Harnsäurebildung beim Menschen zu ziehen. Wir werden den Versuch machen, mindestens diese eine Frage des menschlichen Stoffwechsels durch Erfahrungen, die am Menschen selbst gewonnen sind, zu lösen. Bevor wir jedoch daran gehen, seien die bisher durch das Thierexperiment gewonnenen Resultate in Kürze mitgetheilt.

Der erste, der einen auf die Beantwortung dieser Frage hinzielenden Thierversuch machte, war Zalesky[5]). Auf Grund seiner bekannten Versuche an Reptilien verlegt er die Bildungsstätte der Harnsäure in die Niere.

Schröder[6]), der die Versuche Zalesky's an Schlangen wiederholte, kam zu dem Resultat, dass die Niere keine ausschliessliche Bildungsstätte der Harnsäure sei.

---

[1]) Lomikowsky, Berl. klin. Wochenschr. 1873, S. 475.
[2]) l. c.
[3]) Chittenden, Zeitschr. für Biologie. Bd. 25, S. 503.
[4]) Kumagawa, Virchow's Archiv. Bd. 113, S. 192.
[5]) Zalesky, Unters. über den uräm. Proc. 1866.
[6]) Schröder, Arch. f. Anat. u. Physiol., phys. Abth.

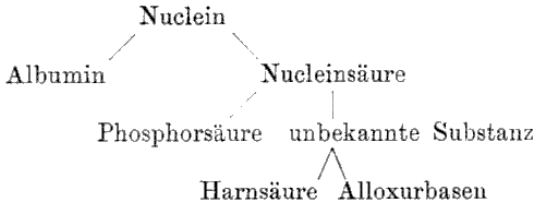
Die Versuche Minkowski's [1]) mit Ausschaltung der Leber bei Vögeln gaben in unserer Frage keinen Aufschluss. Es ging nur soviel daraus hervor, dass die Leber keine wesentliche Rolle bei der Bildung der Harnsäure im Organismus der Vögel zu spielen hat.

Bei den bekannten Differenzen des menschlichen Stoffwechsels selbst gegenüber den Säugethieren wären die an Vögeln oder Reptilien gewonnenen Resultate nicht gut verwendbar. Versuche an Säugethieren fehlen bisher.

Die Untersuchungen von Abeles [2]) mit Durchblutung von Nieren gaben ein negatives Resultat.

Unsere eigenen Untersuchungen beziehen sich vorwiegend auf Erfahrungen am Menschen. Wir gehen von der Thatsache aus, dass das im Körper freiwerdende Nuclein zunächst in einen Eiweisskörper und in eine als Nucleinsäure zu bezeichnende Substanz zerfällt, welch letztere nach weiteren Spaltungen die Muttersubstanz für die Harnsäure und die Nucleinbasen abgibt.

Wir können diesen Vorgang etwa durch das folgende Schema veranschaulichen:



Den Uebergang der Abkömmlinge des Nucleins in die Endproducte des menschlichen Stoffwechsels haben wir für normale und pathologische Verhältnisse in unserer Arbeit [3]) über diesen Gegenstand eingehend erörtert.

Wir haben gezeigt, dass der ideale für die Erhaltung des Körpers nothwendige Vorgang die Umwandlung der Nucleinderivate in Harnsäure ist, da die Zwischenproducte giftige Eigenschaften besitzen. Diese Umwandlung ist an gewisse Bedingungen geknüpft und deren Störung der Ausdruck pathologischer Zustände ganz bestimmter Art. Ein sichtbares Maass für diese letzteren ist die Mehrausscheidung der Alloxurbasen im Urin auf Kosten der Harnsäure, eine charakteristische Störung des normalen Verhältnisses von Harnsäure zu Basen. Während de norma nach den Angaben von Krüger

---

[1]) Minkowski, Arch. f. exper. Pathologie. Bd. XXI.

[2]) Abeles, Wiener med. Jahrbücher. 1887.

[3]) l. c.

und Wulff[1]), die wir vollständig bestätigen konnten, im Mittel an Alloxurbasenstickstoff 0,04—0,06 oder weniger ausgeschieden wird, steigen diese Zahlen unter pathologischen Verhältnissen derart an, dass sie in extremen Fällen die Zahlen der Harnsäure weitaus übertreffen können.

Wir fanden diese Verhältnisse ausnahmslos bei Nierenkranken.

Schon vor uns haben eine Reihe von Autoren die Beobachtung gemacht, dass bei Nephritis die Harnsäure in verminderter Menge ausgeschieden wird, so Bartels[2]), Dickinson[3]), Fleischer[4]) u. A., und haben dieses Verhalten auf Retention derselben zurückgeführt.

Diese Angaben über verminderte Harnsäureausscheidung wurden von Ackeren[5]) und Stadthagen[6]) bestritten.

Beide behaupten bei sämmtlichen Nierenkranken normale Zahlen für die Harnsäure gefunden zu haben. Abgesehen davon, dass Ackeren Werthe von 0,2 Harnsäure pro die als normal gelten lässt, und Stadthagen gar keine Zahlenwerthe angibt, können, wie wir oben bereits auseinander gesetzt haben, aus der Bestimmung der Harnsäure allein keine diesbezüglichen Schlüsse gezogen werden, es müsste sich denn um excessiv hohe oder niedere Werthe handeln.

Darin ist auch der Grund zu suchen, dass bisher diese Verhältnisse unklar geblieben sind.

---

[1]) Krüger u. Wulff, Zeitschr. f. phys. Chemie. XX. Bd. Von diesen Autoren rührt auch die Methode der Bestimmung der Alloxurkörper im Harne her. Sie beruht auf der von Krüger entdeckten Eigenschaft der hieher zu zählenden Körper (Harnsäure, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin, Adenin etc.), mit Kupfersulfat nach vorheriger Reduction unlösliche Verbindungen zu bilden. Die für den Harn angegebene Methode ist folgende: 100 ccm des eiweissfreien Harns werden zum Sieden erhitzt und hierauf mit 10 ccm einer concentrirten Lösung von Natriumbisulfit und 10 ccm einer 13%igen Lösung von Kupfersulfat versetzt. Nach dem Zusatz der beiden Reagentien wird die Flüssigkeit noch einige Minuten im Sieden erhalten. Nach dem Abkühlen (nicht vor 2 Stunden) wird von dem entstandenen Niederschlag abfiltrirt und zwar am besten über ein Faltenfilter aus schwedischem Filtrirpapier. Der Niederschlag wird fünfmal mit frisch ausgekochtem destillirtem Wasser von 50—60° gewaschen und dann feucht in einem Kjeldahlkolben zur Stickstoffbestimmung weiter verarbeitet. Der Stickstoffgehalt des Niederschlages entspricht der Summe der Alloxurkörper. Der Basenstickstoff wird durch die Differenz aus der Summe weniger Harnsäurestickstoff berechnet. Die Harnsäure wird nach der üblichen Methode von Ludwig-Salkowski bestimmt.

[2]) Bartel's in Ziemssen's Handbuch.

[3]) Dickinson, Diseases of the Kidnejs.

[4]) Fleischer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1881.

[5]) Ackeren, Charité-Annalen. Bd. XVII. S. 206.

[6]) l. c.

Die im Harn in 24 Stunden ausgeschiedene Summe der Alloxurkörper ist für ein bestimmtes Individuum ein ziemlich constanter Werth, der nur geringen Schwankungen unterworfen ist. Die Grösse der Harnsäureausscheidung kann nur im Zusammenhang mit dem Werthe dieser Summe eine halbwegs sichere Beurtheilung erfahren.

Erst in dieser Untersuchungsart liegt der Schlüssel zu den von uns gefundenen Resultaten, die dahin lauteten, dass bei Nierenkranken die Harnsäure nur einen kleinen Bruchtheil der Alloxurkörpersumme ausmacht, während bei gesunden die Summe der Alloxurkörper fast ganz aus Harnsäure besteht.

Als Beleg führe ich die folgenden Zahlen [1]) an:

Krankheit	Alloxurkörper-Stickstoff	Harnsäure-Stickstoff	Alloxurbasen-Stickstoff
Nephritis chron. parench.	0,220	0,043	0,177
Nephritis parench. . . .	0,312	0,116	0,196
Schrumpfniere	0,249	0,130	0,119
Gichtniere	0,403	0,118	0,285
Nephritis parench. . . .	0,195	0,066	0,129
Schrumpfniere	0,2019	0,0804	0,1215
Normal	0,260	1,210	0,050

Es geht aus dieser Zusammenstellung unzweifelhaft hervor, dass die Bildung der Harnsäure an die Integrität des Nierengewebes gebunden ist.

Während die Harnsäure das normale Endproduct des Nucleinzerfalles eine indifferente Substanz darstellt, zeigen die dafür auftretenden Alloxurbasen und wahrscheinlich auch die unbekannten Zwischenstufen des Nucleinstoffwechsels eminent giftige Eigenschaften. Es ergibt sich dies aus zahlreichen Untersuchungen, z. B. von Paschkis und Pál [2]), Filehne [3]) und neuestens von Rachford [4]), welcher eine Reihe nervöser Erscheinungen, wie Migräne, Epilepsie u. dgl., in gewissen Fällen für Ausdruck einer Paraxanthinvergiftung ansieht.

---

[1]) Es sind dies nur einige Beispiele, in zahllosen Untersuchungen wurde das gleiche Verhalten in allen Fällen von Nephritis festgestellt.

[2]) Paschkis und Pál, Wien. med. Jahrb. XI. Bd., S. 612.

[3]) Filehne, Du Bois-Reymond's Archiv. 1886, S. 72.

[4]) Rachford, New York Medic. News. 1894. p. 21.

Die Umprägung der Nucleinderivate zur Harnsäure ist gewissermassen eine an die Intactheit gewisser Zellcomplexe gebundene Entgiftungsfunction des Organismus. Ist dieselbe aus irgend einem Grunde, wie z. B. durch Erkrankung des Nierengewebes gestört, stellt sich als Consequenz derjenige Zustand ein, den wir als Autointoxication zu bezeichnen gewohnt sind.

Das hiebei in Betracht kommende Gift sind die Alloxurbasen.

Früher wurde die Verminderung der Harnsäure im Urin der Nephritiker auf Retention, nicht aber auf mangelhafte Bildung zurückgeführt. Gegen diese Annahme sprechen eine Reihe von Thatsachen.

Erstens ist es von vornherein unwahrscheinlich, dass Retention von Harnsäure bei einer chronischen Nierenkrankheit als alleinige Ursache der oft bis auf Spuren reducirten Harnsäureausscheidung anzunehmen ist; denn sie entspricht nicht den bekannten Befunden bei Nephritikern. Ein Mensch, der durch 20 Jahre oder länger täglich mehr als 0,5 Harnsäure in seinem Körper zurückhält, müsste doch in dieser Hinsicht auffallende Verhältnisse darbieten.

Zweitens ist als gewichtigste Thatsache gegen die Annahme einer Retention zu betonen, dass trotz der niedrigen Harnsäurewerthe die Summe der Alloxurkörper im Harne der Nephritiker normale Werthe erreicht.

In der so überaus reichen Literatur dieses Gegenstandes findet sich nur eine einzige Angabe, die sich zu Gunsten der Annahme einer Harnsäureretention bei Nephritis, wenigstens einer geringen, anführen liesse.

v. Jaksch[1]) untersuchte das Blut von Nephritikern und fand unter 11 Fällen 9mal erhebliche Quantitäten von Harnsäure in demselben; besonders grosse Mengen enthielt das Blut bei Schrumpfniere und Urämie. v. Jaksch erklärt diese Befunde durch gestörte Ausscheidung in Folge der Nierenerkrankung.

Bei dem Interesse, das diese Angelegenheit für mich besass, erschien mir eine Wiederholung der Untersuchungen von v. Jaksch sehr erwünscht. Auf meine Veranlassung hat nun Herr Dr. v. Fodor aus Budapest im Laboratorium unserer Klinik das Blut von mehreren Nierenkranken (Schrumpfniere, parenchymatöse Nephritis, Urämie) genau nach den Vorschriften Jaksch's untersucht, ohne dass es ihm gelungen wäre, ein einziges Mal auch nur Spuren von Harnsäure im

[1]) v. Jaksch, Prager Zeitschr. f. Heilk. 1890.

Blute nachzuweisen, während die Harnbefunde in sämmtlichen untersuchten Fällen die unseren Angaben entsprechende Verminderung der Harnsäure und Vermehrung der Alloxurbasen zeigten.

Bezüglich der Details verweise ich auf die Arbeit v. Fodors[1]).

Wir müssen daher annehmen, dass die Anwesenheit von Harnsäure im Blute Nierenkranker gewiss kein constantes Vorkommniss ist, daher auch dieser Anhaltspunkt für die Annahme einer Retention wegfällt. Im Gegentheil sprechen unsere negativen Befunde zusammengehalten mit sämmtlichen bekannten Untersuchungen normalen Blutes, welche immer negative Resultate ergeben haben (Salomon[2]), v. Jaksch[3]), neuestens Klemperer[4]), für die Richtigkeit unserer Theorie, die in der Niere eine der Hauptbildungsstätten der Harnsäure sieht.

Schon vor längerer Zeit hat Baginsky[5]) die Mittheilung gemacht, dass in einzelnen Fällen von Nephritis eine auffallende Vermehrung der Xanthinbasen im Harne zu constatiren ist. Er und andere nach ihm erklärten diesen Befund, unter dem Eindrucke der gerade bekannt gewordenen Entdeckung Kossel's, durch den Zerfall der in Folge der Nephritis abgestossenen Nierenepithelien. Für die Fälle von acuter Nephritis mit starker Desquamation mag dieser Umstand für die Erklärung des Harnbefundes einige Bedeutung haben, obgleich auch hier diese Erklärung wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat, da die abgestossenen Epithelien sehr bald ausgeschwemmt werden und ausserdem nicht unter Bedingungen stehen, die dem Zerfall von Nuclein zu Xanthinbasen förderlich sind. Wie soll aber diese Erklärung auf jene Fälle von Schrumpfniere Anwendung finden, in welchen der Zellzerfall in der Niere ein so geringer ist, dass er gewiss für ganz belanglos gelten kann, trotzdem wir gerade in jenen Fällen die höchsten Werthe für Xanthinbasen gefunden haben?

Es ist demnach nicht zweifelhaft, dass auch für die Fälle von Baginsky die von uns gegebene Erklärung anzuwenden ist, dass nämlich durch die Erkrankung der Niere die Bildung der Harnsäure aus Nucleinzerfallsproducten leidet und an ihrer Stelle die durch einfache Spaltung (ohne Mitwirkung specifischer Zellenthätigkeit) entstehenden Alloxurbasen ausgeschieden werden.

---

[1]) v. Fodor, Centralbl. f. klin. Medic. 1895, Nr. 36.

[2]) Salomon, Charité-Annalen. 1878, S. 139.

[3]) l. c.

[4]) Klemperer, Ref. Centralbl. f. klin. Medic. 1895, Nr. 32.

[5]) Baginsky, Du Bois-Reymond's Arch. f. Physiol. 1884.

II. Capitel.

Welche Rolle spielt die Harnsäure in der Pathogenese der Gicht?

Bis auf die allerjüngste Zeit wurde von fast allen Autoren übereinstimmend die Harnsäure als die „Materia peccans“ in der Pathogenese der Gicht angesehen. Begründet erschien diese Anschauung durch die Thatsache, dass alle pathologischen Producte der Gicht Ablagerungen von Harnsäure aufweisen.

Unter dem Eindrucke des im Jahre 1848 von Garrod[1]) mitgetheilten Befundes von Harnsäure im Blute Gichtkranker standen alle folgenden Arbeiten. Nachdem ferner Ebstein[2]) durch eine Reihe von Experimenten die chemische Giftwirkung von Harnsäurelösungen gelehrt hatte, stand es als Dogma fest, dass die Harnsäure eine ätiologische Rolle bei der Gicht zu spielen hat; es handelte sich nur mehr um das „wie?“. Die zahllosen Widersprüche, die sich im Laufe der verschiedenen Untersuchungen ergeben hatten — in der gesammten Gichtliteratur finden sich kaum zwei Angaben, die in Bezug auf die Harnsäurebefunde genau übereinstimmen — suchte man durch die unnatürlichsten Erklärungen auszugleichen.

Vereinzelte Stimmen wurden allerdings laut, welche die Harnsäureproducte als etwas Secundäres, als ein blosses Symptom auffassten, doch verhallten diese Stimmen wirkungslos.

Noch Levison[3]), der neueste Bearbeiter dieses Themas, der

---

[1]) Garrod, Medico-chirurg. Transactions. 1848.

[2]) Ebstein, Natur u. Behandlung der Gicht.

[3]) Levison, Die Harnsäurediathese. Berlin 1893.

bereits die Lehren Horbaczewski's acceptirt hat, recurrirt in letzter Linie auf die Harnsäure und supponirt eine durch Nierenaffection bedingte Retention derselben als das wesentliche Moment, und Duckworth[1]), einer der besten Kenner der Gicht, der die Gicht als neuro-trophische Affection ansieht, sagt in seinem ausgezeichneten Buche: „Nach unserem gegenwärtigen Wissen ist eine Trennung von Gicht und Harnsäure ein Unding. Letztere ist zweifellos die Materia peccans, die viele der verschiedenartigen Erscheinungen hervorruft. Man kann ohne Weiteres sagen: Keine Harnsäure, keine Gicht".

Unter denjenigen Autoren, welche schon früher gegen die Auffassung der Harnsäure als „Materia peccans" Einwände erhoben, ragt vor allen anderen die Autorität Virchow's[2]) hervor. In einem Vortrag über Nephritis uratica, den Virchow bereits im Jahre 1884 gehalten, hat er es unzweifelhaft festgestellt, dass die in den Nieren von Gichtleichen gefundenen Niederschläge von saurem harnsauren Natron etwas secundäres sind und für die bei der Gicht zu beobachtenden Nierenveränderungen (interstitielle Nephritis) keine ätiologische Bedeutung haben. Während nämlich die charakteristischen Nierenveränderungen in der Rinde ihren Anfang nehmen, betreffen die Ablagerungen von Harnsäure vorwiegend die Marksubstanz. Auch mit Rücksicht auf die Gelenkveränderungen lässt sich nach Virchow's Befunden dasselbe sagen. Harnsäureablagerung und Entzündungsprocesse sind an verschiedenen Punkten des Gelenkes localisirt. Während die Harnsäureablagerung auf die Knorpel beschränkt ist, geht die Entzündung von der Synovialis aus. Die Entzündung kann noch so heftig sein, selbst bis zur Eiterung führen, niemals kann man in dem Exsudate Harnsäure nachweisen. Es ist demnach klar, dass unmöglich die Ablagerung von harnsauren Salzen eine provocatorische Rolle spielen kann, vielmehr muss es eine gelöste circulirende Substanz sein, welche die bei der Gicht beobachteten Veränderungen hervorruft.

Zum Schlusse seines Vortrages macht Virchow darauf aufmerksam, dass die Ablagerungen von Harnsäure bei der Gichtniere in Bezug auf Localisation, Ausbreitung etc. mit gewissen Befunden bei Kalkablagerungen identisch sind. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Ablagerung der Harnsäure die gleiche Bedeutung wie die Kalkablagerung hat.

---

[1]) Duckworth, Die Gicht, deutsch von Dippe.

[2]) Virchow, Berliner klin. Wochenschr. 1884, Nr. 1.

Wir wissen aus der Pathologie, dass in nekrotischen Geweben sehr häufig und leicht Kalkablagerungen zu Stande kommen und können daher auch die Harnsäureablagerungen als analogen Vorgang auffassen.

Auch Ebstein[1]) schliesst aus seinen Untersuchungen, dass die Harnsäure nur an jenen Stellen ausgefällt wird, wo vorher das Gewebe nekrotisch geworden ist. Wodurch diese Gewebsnekrosen zu Stande kommen, ist bisher nicht bekannt. Die von Ebstein aufgestellte Theorie, nach welcher die Harnsäure bei der Gicht im Uebermaasse gebildet werden und als circulirendes Gift die Nekrosen hervorrufen soll, ermangelt jedes Beweises. Die von Ebstein ausgeführten Experimente sind so weit von den beim Menschen in Betracht kommenden Verhältnissen entfernt, dass aus denselben gar keine Schlüsse gezogen werden können.

Seit vielen Decennien ist in der Pathologie des Menschen ein Gift bekannt, welches, im Körper in geringen Mengen circulirend, Veränderungen der Gewebe hervorzurufen im Stande ist, die zur Ablagerung von Harnsäure und Kalksalzen führen können, ja beim Menschen mitunter ein Krankheitsbild hervorruft, welches von den Klinikern vielfach als echte Gicht bezeichnet wird. Es ist das Blei.

Die Anhänger jener Gichttheorien, die in der Pathogenese der Gicht das Hauptgewicht auf die Nierenaffection legen, an ihrer Spitze Levison[2]), recurriren auf den besonders von den englischen Autoren betonten Zusammenhang von Gicht und Bleiintoxication. Levison hat durch eine grosse Anzahl eigener Autopsien, wie auch durch gründliche Durchsicht der Literatur die Coincidenz von Gelenkablagerungen mit Nierenschrumpfung nachgewiesen, so dass er gegenüber der Ansicht vieler deutscher Autoren, besonders Ebstein's, die Behauptung aufstellt, dass die Granularatrophie der Niere eine nothwendige Bedingung für die Entwicklung der Arthritis urica darstellt und meint in Folge dessen, dass auch die Bleigicht nur auf dem Umwege über die Nierenaffection zu Stande kommt. Allerdings zeigt die sogen. Bleiniere viele Analogien mit der Granular-

---

[1]) l. c.

[2]) Levison, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 26, S. 317.

atrophie der Niere. Im weiteren Sinne dürfte sich auch die Annahme bewahrheiten, dass ebenso wie der Bleiniere auch der Granularatrophie eine chronische Intoxication zu Grunde liegt. Für diese Ansicht ist von Neueren besonders Brault[1]) eingetreten.

Bei der eminenten Bedeutung des Gegenstandes für unsere Frage sei es gestattet, hier auf die durch Blei hervorgerufenen Nierenveränderungen näher einzugehen. Die Anfangsstadien dieses Leidens sind beim Menschen anatomisch leider nur selten untersucht worden, so dass wir uns hauptsächlich auf experimentelle Erfahrungen stützen müssen.

Die ersten Versuche machten Charcot und Gombault[2]). Sie vergifteten Meerschweinchen durch continuirliche Zufuhr kleiner Dosen Blei. Schon nach wenigen Tagen begann eine Degeneration der Epithelzellen der Tubuli contorti, die allmählig mit fortschreitender Vergiftung intensiver wurde. Erst sehr spät trat Neubildung von Bindegewebe und Retraction desselben ein.

Sehr sorgfältige Untersuchungen derselben Art an Kaninchen wurden von Coën und Ajutolo[3]) angestellt. Die Versuchsthiere erhielten täglich 0,3 Bleizucker mit der Nahrung und wurden successiv, das erste am 5., das letzte am 153. Tage der Vergiftung getödtet und anatomisch untersucht.

Schon nach 5 Tagen erschienen die Epithelzellen der Tubuli contorti geschwollen, ihr Protoplasma in feinkörnigem Zerfall begriffen, die Kerne theils blasenförmig geschwollen, theils nicht mehr sichtbar. In einzelnen Kanälchen waren die Epithelzellen abgehoben und lagen im Lumen der Kanäle, in anderen waren hyaline Cylinder. In den Henle'schen Schleifen und den Tubuli recti war das Epithel zu dieser Zeit noch intact. Im Lumen der Sammelröhrchen fand man Epithelzellen, Blutkörperchen und Cylinder. Die Malpighi'schen Körperchen waren etwas blutreicher als gewöhnlich, sonst erschienen sie aber ebenso wie das intertubuläre Bindegewebe normal.

An den etwas später getödteten Thieren konnte man bereits das Auftreten der beschriebenen Veränderungen an den Henle'schen Schleifen und den Tubuli recti wahrnehmen. Noch später kam es dann auch zu Veränderungen in den Glomerulis, welche sich vorwiegend als Degeneration der Gefässwände äusserten und mit einer

[1]) Brault, Traité de médec. Paris 1893.

[2]) Charcot u. Gombault, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1881. p. 124.

[3]) Coën u. Ajutolo, Ziegler's Beiträge. Bd. III.

Neubildung von Endothelzellen durch karyokinetische Vorgänge verbunden war.

Als letzte von Coën und Ajutolo beobachtete Veränderung trat Bindegewebsneubildung auf. Dieselbe begann im intertubulären Gewebe. Schrumpfungsvorgänge kamen nicht zur Ausbildung, offenbar war die Beobachtungsdauer, trotzdem sie sich über 153 Tage ausdehnte, noch zu kurz.

Diese Befunde stimmen im Wesentlichen mit dem überein, was wir bezüglich der Bleiniere von den Sectionen der an chronischer Bleivergiftung Verstorbenen wissen.

Ueber die im Beginne der Bleivergiftung beim Menschen auftretenden Veränderungen unterrichten uns die Angaben von Oliver[1]), der Gelegenheit hatte, die Leiche einer jugendlichen Bleiarbeiterin zu seciren. Er fand an der Niere Veränderungen vor, die den im Experimente an Kaninchen erzeugten vollkommen analog waren.

Aehnliche Veränderungen liegen aber auch der sogen. Gichtniere zu Grunde.

Bevor wir daran gehen, den Zusammenhang zwischen Gicht und Nierenaffection darzustellen, wie man sich denselben unserer Auffassung nach zu denken hat, sei eine kurze Betrachtung der Levison'schen[2]) Gichttheorie eingeschoben. Levison ist der Hauptvertreter der sogen. renalen Theorie. Er spricht sich direct dafür aus, dass die arthritischen Veränderungen durch die Granularatrophie bedingt sind, in deren Gefolge Harnsäureretention auftritt, die von Levison als etwas Wesentliches bei der Gicht angesehen wird. Insoferne stimmt seine Theorie mit der älteren Garrod'schen überein. Er stützt sich hauptsächlich auf die bereits citirten älteren Erfahrungen von Bartels, Fleischer und Dickinson, welchen zu Folge die Harnsäureausscheidung bei Granularatrophie vermindert erscheint. Diesen letzten Punkt haben wir im vorigen Capitel genauer erörtert und sind zu dem Schlusse gekommen, dass die geringe Harnsäureausscheidung der Nierenkranken keineswegs durch Retention zu erklären ist. Damit fällt auch dieser Theil der Levison-Garrod'schen Theorie, dass bei der Gicht die Harnsäureretention eine Rolle spielt.

Aus unseren Untersuchungen geht vielmehr hervor, dass bei kranker Niere die Harnsäurebildung gestört ist und in Folge dessen

---

[1]) Oliver, Brit. medic. Journ. 1891, p. 690.

[2]) l. c.

die Nucleinderivate in Form von Xanthinbasen ausgeschieden werden. Während aber diese letztere Anomalie bei jeder Art von Nierenerkrankung vorkommt, werden arthritische Veränderungen nur zusammen mit gewissen, der Granularatrophie zugehörigen Formen beobachtet, wie Levison ausdrücklich betont. Es ist daher aus seinen Untersuchungen nur der eine Punkt klar geworden, dass Nierenerkrankung und Gicht im Zusammenhang stehen, was aber bereits Virchow durch seine Mittheilungen sichergestellt hat.

Welcher Art aber dieser Zusammenhang ist, geht aus Levison's Arbeiten nicht hervor. Es fehlt noch ein wichtiges Glied in der Kette pathogenetischer Momente, die von der Gicht zur Schrumpfniere oder umgekehrt führen.

Die Jahrhunderte alte Erfahrungsthatsache, dass uratische Diathese, Lithiasis, echte Gicht verwandte Zustände sind, denen eine gemeinsame erbliche Disposition zu Grunde liegt, hat in der neuesten Zeit einen fassbaren klinischen Ausdruck erhalten, erstens durch die Entdeckung Neusser's [1]), der ein für diese Zustände charakteristisches Verhalten des Blutes angab, und zweitens durch meine Harnbefunde, aus denen hervorgeht, dass die uratische Diathese zu einer auffallenden Vermehrung der Alloxurkörper im Harne führt.

Wir werden auf diese Dinge im nächsten Capitel ausführlich zurückkommen. Wir mussten sie an dieser Stelle bereits erwähnen, da sie zum Verständniss der im Folgenden anzustellenden Betrachtungen unerlässlich sind.

Wenn ich die Resultate der vorstehenden Auseinandersetzungen nochmals kurz zusammenfassen soll, so lauten dieselben:

1. Die Harnsäure spielt bei der Gicht nur eine ganz untergeordnete Rolle als Symptom.
2. Beim Uratiker sind ausnahmslos die Alloxurkörper (Harnsäure plus Basen) im Harne stark vermehrt. (Die Belege hiefür werden im nächsten Capitel ausführlich erörtert.)

---

[1]) Neusser, Wiener klin. Wochenschr. 1894, Nr. 39.

3. Im Laufe der gichtischen Erkrankung gelangt eine charakteristische Nierenerkrankung zur Beobachtung, die viele Analogien mit der Bleiniere aufweist und insofern auf eine chronische Intoxication schliessen lässt.

Diese Thatsachen legten mir den Gedanken nahe, in den in grösserer Menge im Körper circulirenden Alloxurkörpern, speciell den Basen, jene Substanzen zu suchen, die beim Uratiker jene Veränderungen hervorrufen, wie wir sie sonst unter dem Einflusse einer chronischen Bleivergiftung zu sehen gewohnt sind.

Eine thatsächliche Grundlage für eine derartige Annahme sehen wir in unseren Untersuchungen über die Einwirkung chronischer Hypoxanthinvergiftung auf die Niere, die wir vor Kurzem gemeinsam mit Dr. Tandler veröffentlicht haben.

Diese Untersuchungen beziehen sich auf vier Versuchsthiere, und zwar drei Meerschweinchen und ein Kaninchen. Als Injectionsflüssigkeit wählten wir eine 0,5%ige Hypoxanthinlösung, welche in der Wärme unter Zusatz von etwas Alkali bereitet war.

Die Versuchsergebnisse waren in Kürze folgende:

I. Meerschweinchen, erhielt durch einen Monat täglich zwei Injectionen von 0,005 Hypoxanthin subcutan.

Nach einem Monat wurde das Thier getödtet und an den geeignet verarbeiteten Nieren zeigte sich eine Schwellung der Epithelien einzelner Tubuli contorti.

II. Meerschweinchen, 2 Monate injicirt. Die Veränderungen an der Niere sind viel ausgesprochener als in Fall I. Die Schwellung der Epithelien ist in den Tubuli contorti durchwegs zu finden. An einzelnen auch körniger Zerfall und Verschwinden der Kerne.

III. Meerschweinchen, 2½ Monate injicirt. Die anatomische Untersuchung gibt dieselben Befunde. Gefässveränderungen sind nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Einzelne Capillaren zeigen Kernwucherung.

IV. Kaninchen, 2 Monate injicirt. Zeigt die oben beschriebenen Veränderungen sehr ausgeprägt. An einzelnen Stellen auch Veränderungen der intertubulären Capillaren im Sinne einer Endothelwucherung.

Bei genauer Durchforschung der Literatur stiess ich auf eine ältere französische Arbeit, die in Deutschland gänzlich unbekannt zu

sein scheint, in welcher Gaucher[1]) bereits früher Experimente veröffentlichte, welche ein analoges Resultat hatten. Es handelt sich um zwei Arbeiten über die Aetiologie der toxischen Nephritiden. In der einen[2]) wird die Ansicht ausgesprochen, dass das Vorhandensein von Tyrosin im Blute Nephritis hervorrufen könne, während in der anderen uns besonders interessirenden die sogen. Extractivstoffe des Harnes in ihrer Wirkung auf die Nieren untersucht wurden.

Seine Versuche umfassen die Wirkung von Leucin, Tyrosin, Kreatin, Kreatinin, Xanthin und Hypoxanthin.

Die uns interessirenden Versuche gestalteten sich folgendermassen:

Xanthin. 0,1 cg (?) wurden in 60 ccm destillirtem Wasser gelöst, davon täglich 2—3 ccm injicirt.

Nach 3 Tagen zeigte der Urin des Versuchsthieres — Meerschweinchen — bereits Albumin.

Nach 28 Injectionen starb das Thier.

Die Section ergab, neben normalen übrigen Organen, Nierenveränderungen, welche Gaucher als „Néphrite épithéliale“ bezeichnet. Er fand nämlich bei der mikroskopischen Untersuchung das Epithel der gewundenen Harnkanälchen theils körnig, theils fettig degenerirt.

Hypoxanthin. 0,1 cg (?) wurden in 40 ccm destillirtem Wasser gelöst, davon 2 ccm täglich injicirt.

Am zweiten Tage bereits eiweisshaltiger Harn. Tod des Meerschweinchens nach 51 Injectionen. Mikroskopischer Befund in der Niere ebenfalls Degeneration der Epithelien der Tubuli contorti.

Gaucher macht auf die Aehnlichkeit der Befunde mit den durch Mineralgifte (Blei, Quecksilber) hervorgerufenen Nierenläsionen aufmerksam.

Es geht also sowohl aus unseren eigenen wie aus den älteren Untersuchungen Gaucher's mit Sicherheit die Thatsache hervor, dass eine länger dauernde Ausscheidung von Xanthinbasen sichtbare, anatomisch nachweisbare Veränderungen in der Niere hervorzurufen im Stande ist. Dieselben stellen sich hauptsächlich als Zellnekrosen dar und betreffen vorzüglich die gewundenen Kanälchen. Im Grossen und Ganzen sind es dieselben Veränderungen, wie sie

[1]) Gaucher, Revue de méd. 1888.

[2]) Gaucher, Pathogénie de néphrit. Thèse Paris. 1886.

von Charcot und Gombault[1]), Coën und Ajutolo[2]) u. A. als Frühstadien der Bleiniere beschrieben worden sind.

Es steht nichts im Wege, die bei den Uratikern gefundenen Nierenveränderungen mit Rücksicht auf die positiven Resultate der Experimente auf die nachgewiesene Vermehrung der Alloxurkörper zurückzuführen. Es lassen sich in dieser Frage dieselben Schlüsse aus den Experimenten bezüglich der Gichtniere ziehen, wie sie aus den Bleiversuchen von den Autoren für die Erklärung der Symptome der chronischen Bleivergiftung gefolgert wurden.

Die Analogie zwischen Bleivergiftung und Alloxurkörpervergiftung ist die weitgehendste. Von der Nierenveränderung war bereits eingehend die Rede.

Es scheint uns aber auch, dass sich bei genauerem Studium der Alloxurbasenvergiftung noch eine Reihe anderer, theils klinischer, theils anatomischer Anhaltspunkte wird gewinnen lassen, die Analogie weiter durchzuführen.

Diese Frage in ihren Einzelheiten durchzugehen, gehört nicht in den Rahmen dieses Buches und würde uns zu weit führen. Es seien nur einige der wichtigsten Punkte erwähnt, umsomehr als wir die Absicht haben, bei einer anderen Gelegenheit dieses Thema genauer zu behandeln.

Wir wissen, dass das Blei ausser den Nierenveränderungen und mit denselben gleichzeitig eine Reihe anderer Störungen im Gefolge hat, die sich hauptsächlich im Circulationsapparat abspielen und als Drucksteigerung, Gefässsclerose, Herzhypertrophie u. dgl. bekannt sind. Es ist jetzt ziemlich allgemein anerkannt, dass dieselben nicht erst die Folge der Nierenerkrankung darstellen, sondern als selbstständige, durch die Bleiintoxication hervorgerufene Störungen anzusehen sind.

Aehnliche Veränderungen gehören bekanntlich zu den constanten Begleiterscheinungen jeder Art von Nierenerkrankung. Wodurch jedoch dieselben bei der Nierenerkrankung herbeigeführt werden, ist bis heute nicht einwandsfrei erklärt.

Wir vermuthen, dass die mit jeder Nierenerkrankung verbundene Selbstvergiftung mit Alloxurbasen bei der Entstehung der Veränderungen am Circulationsapparate eine Rolle spielt.

Insoferne bei der uratischen Diathese Störungen am Circula-

---

[1]) l. c.

[2]) l. c.

tionsapparate der obigen Art vorkommen, hat man dieselben bisher allgemein als Consequenzen der Nierenveränderung aufgefasst. Es lässt sich die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, dass auch hier wie bei der Bleivergiftung Nierenveränderung und Läsion des Herzens und der Gefässe gleichzeitig und primär entstehen und beide durch die Alloxurbasenvergiftung bedingt sind.

Anhangsweise sei ein bei einer bestimmten Gruppe von Nierenkrankheiten (Schrumpfniere) constant vorkommendes Symptom in den Kreis dieser Betrachtungen gezogen.

Wir haben schon in einer früheren Arbeit die Polyurie als eines der häufigsten Symptome der gesteigerten Alloxurbasenausscheidung beschrieben (l. c.).

Sehr lehrreich ist in dieser Beziehung eine Beobachtung von Jacob und Krüger[1]), welche Autoren durch Injection von Milzextract bei Leukämikern Steigerung der Alloxurbasen im Harne erzielten, welche mit deutlicher Polyurie einherging.

Vielleicht ist die bei der Schrumpfniere zu Stande kommende Polyurie in gleicher Weise zu erklären.

In neuester Zeit haben Gottlieb[2]) und gleichzeitig Albanese[3]) nachgewiesen, dass das Coffein im thierischen Organismus entmethylirt wird. Es muss also auch das einfach methylirte Xanthin, als welches das Coffein ausgeschieden wird, diuretisch wirken. Es liegt nahe, aus diesen Gründen auch eine diuretische Wirkung der Xanthingruppe überhaupt anzunehmen.

Wir müssen uns genügen lassen, diese Dinge, so interessant sie auch sein mögen, nur angedeutet zu haben.

Die Entscheidung in allen diesen Fragen muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die Aufgabe der nächsten Capitel wird es sein, zunächst alle jene Zustände aufzuzählen, bei denen wir eine Vermehrung der Alloxurkörper zu beobachten in der Lage sind, und die Bedingungen zu erwägen, unter welchen die gesteigerte Bildung von Alloxurbasen Symptomencomplexe hervorruft, die unter den Begriff der als uratische Diathese u. dgl. bekannten Krankheitserscheinungen fallen.

---

[1]) Jacob u. Krüger, Deutsche med. Wochenschr. 1894.

[2]) Gottlieb, Berl. chem. Berichte. 1895.

[3]) Albanese, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 35, H. VI.

III. Capitel.

Die Ursachen der Vermehrung der Alloxurkörper im Harne.

In meiner früheren Arbeit über das Verhalten der Alloxurkörper im Harn habe ich gezeigt, dass die von Kossel und Krüger[1]) vorgeschlagene Zusammenfassung der Summe von Harnsäure und sogen. Xanthinbasen für die Klinik von grossem Werthe erscheint.

Es hat sich ferner aus meinen Untersuchungen ergeben, dass unter vollständig normalen Bedingungen des Organismus sich der Werth für die Harnsäure und für die Summe der Alloxurkörper sehr nahe kommen, und daher beide als Maass für den Nucleinzerfall des betreffenden Individuums gelten können — unter der Voraussetzung normaler Verhältnisse.

Krüger und Wulff[2]) haben in ihrer oft erwähnten Arbeit die Normalwerthe des Alloxurbasenstickstoffes auf 0,03—0,06 berechnet. Wir konnten durch eigene Untersuchungen diese Zahlenangaben vollauf bestätigen.

Es erscheint also beim Normalen fast der gesammte Alloxurkörperstickstoff in Form von Harnsäure.

Bei der in diesem Capitel zu erörternden Frage über die Zustände, welche mit Vermehrung der Alloxurkörper im Harn einhergehen, wird es nöthig erscheinen, auch auf ältere Literaturangaben zu recurriren.

---

[1]) Krüger, Zeitschr. f. phys. Chemie. XVIII. Bd.

[2]) l. c.

Hieher gehören auch die unter dem Einfluss von gewissen Medicamenten auftretenden Leukocytosen mit gleichzeitiger Steigerung der Harnsäure im Urin, wie sie bereits im ersten Capitel beschrieben worden sind.

Den Uebergang von diesen Formen zu den Fällen mit dauernder Vermehrung der Alloxurkörper bilden jene Erkrankungen, die temporär durch Gewebszerfall zur Steigerung des nucleinhaltigen Materials führen, wie das Fieber, die Inanition nach den Untersuchungen von Cario[1]) u. A., die Pneumonie etc.

Nach unseren eigenen Befunden können wir diesen Zuständen den Blutzerfall anreihen.

Anschliessend an diese Thatsachen mögen jetzt eine Reihe von experimentellen und klinischen Befunden angeführt werden, durch welche zum ersten Mal der directe Beweis geliefert wird, dass auch im Thierkörper, genau wie im Experimente Kossel's und Horbaczewski's, die zelligen kernhaltigen Elemente das Material für die Bildung der Alloxurkörper darstellen und dass solches Material, gleichgültig aus welchem Grunde dasselbe frei geworden, d. h. in die Circulation gelangt ist, unter allen Umständen in dem Sinne zerfällt, dass als endgültige Producte dieses Zerfalles Alloxurkörper resultiren.

Ich hatte nämlich vor Kurzem Gelegenheit, aus Anlass von Experimenten, welche die Herren Schnitzler und Ewald, Assistenten der I. chirurgischen Klinik, im Interesse einer anderen Frage unternommen haben, Harne zu untersuchen, welche die oben angeführten Nachweise gestatteten.

Bei den in Rede stehenden Untersuchungen konnten wir wahrnehmen, dass durch grosse Blutaustritte oder durch Austritt von Knochenmark in Folge weitgehender Zertrümmerung von Knochen während der Resorption dieser Extravasate sich eine auffallende Steigerung der Alloxurkörper im Harne sowohl des Menschen als auch der Versuchsthiere (Kaninchen) einstellte. Als Quelle dieser vermehrten Alloxurkörperbildung sind die aus den zerfallenden Zellen der Extravasate — sei es nun Blut oder Knochenmark — zur Resorption gelangenden Nucleine oder deren Zerfallsproducte anzusehen.

Nach Wiederherstellung der normalen Verhältnisse, d. h. nach vollendeter Resorption, stellten sich die vor dem Versuche beobachteten Zahlenwerthe der Alloxurkörper wieder ein, resp. wurde beim Menschen eine starke Herabsetzung derselben beobachtet.

---

[1]) Cario, Preisschrift. Göttingen 1888.

Ich halte durch diese Untersuchungen den oben geforderten Nachweis für erbracht; es hat sich gezeigt, dass, wie im chemischen Experimente aus Blut oder Blutkörperchen Alloxurkörper gewonnen werden, auch die im thierischen Organismus stattfindende Zersetzung derselben in letzter Linie zur Bildung von Alloxurkörpern führt.

In diesen experimentellen Erfahrungen sehen wir auch eine Erklärung für die durch Jaksch [1]) gemachte Beobachtung der gesteigerten Harnsäureausscheidung während des Scorbutanfalles. Nach dem Vorstehenden ist dieselbe als transitorische Alloxurkörpervermehrung, bedingt durch den Zerfall des ausgetretenen Blutes, aufzufassen.

Unter jenen Zuständen, welche dauernd mit Vermehrung der Alloxurkörper im Harne einhergehen, steht obenan die Leukämie. An dieser Affection tritt der Zusammenhang von Harnsäureausscheidung mit Leukocytose am deutlichsten hervor.

Die Thatsache, dass bei der Leukämie die Harnsäureausscheidung colossal vermehrt wird, war schon lange vor Horbaczewski's Untersuchungen bekannt und führte zu der Anschauung, dass die Harnsäure in der Milz gebildet werde. Die ersten Angaben dieser Art stammen von Ranke [2]) aus dem Jahre 1858.

Wie schon oben erwähnt, haben schon vor Horbaczewski einzelne Untersucher auf die Möglichkeit der Entstehung der Harnsäure aus dem Nuclein der Leukocyten aufmerksam gemacht, so besonders Kossel und Stadthagen. So viel ich weiss, war übrigens Beneke [3]) der erste, der die Bildung der Harnsäure in die weissen Blutkörperchen verlegt, während der Harnstoff nach ihm in den rothen gebildet wird.

Da alle älteren Untersucher die enge Zusammengehörigkeit von Harnsäure und Alloxurbasen nicht berücksichtigt haben, beziehen sich alle Angaben nur auf die einzelnen Glieder der Alloxurgruppe.

Gerade bei der Leukämie wurde bereits früher auch eine Vermehrung der Xanthinbasen in Harn und Blut von einzelnen Autoren nachgewiesen. So im Blut von Scherer [4]), dessen Angaben

---

[1]) Jaksch, Zeitschr. f. Heilkunde. 1895.
[2]) Ranke, Beobachtungen. München 1858.
[3]) Beneke, Arch. d. Ver. f. g. Arb. 1858.
[4]) Scherer, Annal. der Chemie. Bd. 107. S. 314.

später von Salomon[1]) bestätigt wurden. Im Harn von Salkowski[2]), Salomon, Camerer[3]) u. A.

In neuester Zeit haben Jacob und Krüger[4]) eine neue experimentelle Stütze für den Zusammenhang von Leukocytose und gesteigerter Alloxurkörperausscheidung geliefert, indem sie fanden, dass bei Leukämikern nach Injection von Milzextract Alloxurkörper und Leukocyten in gleichem Sinne anstiegen.

Nencki und Sieber[5]), welche die Ausscheidung von grösseren Mengen von Xanthinbasen im Harn Leukämischer zu erklären versuchen, führen dieselbe auf die von ihnen nachgewiesene Herabsetzung der Oxydationsfähigkeit des leukämischen Organismus zurück und meinen, dass bei genügender Oxydation die Xanthinkörper in Harnsäure übergeführt werden.

In unseren eigenen Beobachtungen fanden wir, wie die Anderen, eine excessiv hohe Zahl für den Alloxurkörperstickstoff und meist auch sehr hohe Zahlen für den Basenstickstoff. Dieser letztere Befund bedarf noch einiger aufklärender Worte.

Die von Nencki und Sieber ausgesprochene Ansicht, dass die Ausscheidung grösserer Mengen von Xanthin der Ausdruck mangelhafter Oxydation im leukämischen Organismus ist, würde sehr gut übereinstimmen mit unserem Befunde in dem citirten Falle von Blutphthise, in welchem wir die übermässige Bildung von Xanthinkörpern ebenfalls auf mangelhafte Oxydation zurückführten. Jedoch spielt unserer Meinung nach bei der Leukämie in dieser Frage noch ein anderer Factor eine Rolle. Wir glauben nämlich nicht, dass bei der Leukämie eine derartige hochgradige Herabsetzung der Oxydation zu Stande kommt, wie wir sie voraussetzen müssen, wenn dieselbe eine Störung der Harnsäureprägung bedingen soll.

Wir sind geneigt, dem folgenden Umstand eine grössere Bedeutung zuzusprechen.

Bekanntlich werden bei der Leukämie immer sehr grosse Mengen nucleinhaltigen Materials frei, die der Organismus zu Harnsäure umzuprägen bestrebt ist. Es ist nun wahrscheinlich, dass die für die Harnsäureprägung massgebenden Organe (Nieren) durch die Ueber-

---

[1]) Salomon, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XI. Du Bois-Reymond, Arch. f. Phys. 1885.

[2]) Salkowski, Virchow's Archiv. Bd. 50, S. 195.

[3]) Camerer, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 28, S. 72.

[4]) l. c.

[5]) Nencki u. Sieber, Pflüger's Archiv. 31. Bd.

ladung mit Nucleinzerfallsproducten im Laufe der Erkrankung ermüden und in Folge dessen nicht ausreichen, um alles Material bis zur Harnsäure zu verarbeiten. Dass hiebei eventuell auch die Herabsetzung der Oxydationen mitwirkt, ist nicht von der Hand zu weisen.

Die Richtigkeit unserer Annahme scheint in der Thatsache eine Stütze zu finden, dass bei Leukämikern besonders im Beginne der Erkrankung trotz grosser Alloxurkörperzahlen die Harnsäureprägung in fast normaler Weise zu Stande kommen kann, wie dies aus dem in meiner früheren Arbeit citirten Beispiel eines Leukämikers hervorgeht.

Derselbe schied an einem Tage aus:

Alloxurkörperstickstoff	0,484
Harnsäurestickstoff	0,390
Alloxurbasenstickstoff	0,094

Wir sehen, dass die Basenzahl nur um ein Weniges die als normal geltende Grösse übertrifft.

Es scheint demnach auch bei der Leukämie die Harnsäureprägung nicht constant gestört zu sein und erst im weiteren Verlaufe der Krankheit zu leiden. (Wir haben übrigens in der oft erwähnten Arbeit die Leukämie unter die Krankheiten mit vermehrtem Nucleinzerfall und normaler Harnsäurebildung gezählt.)

Es mögen diese Verhältnisse wohl hauptsächlich mit dem Zustand der Niere zusammenhängen, die bei Leukämischen ja öfters der Sitz pathologischer Veränderungen ist.

Bei der relativ kurzen Zeit, seit welcher wir auf diese Verhältnisse unsere specielle Aufmerksamkeit gelenkt haben, waren wir noch nicht in der Lage, diese Frage mit Sicherheit zu entscheiden.

Anhangsweise seien noch einige Beispiele von Harnanalysen bei Leukämikern, wie wir sie der Arbeit von Kolisch und Dostal[1]) entnehmen, angeführt.

	Gesammter Stickstoff	Alloxurkörper-Stickstoff	Harnsäure-Stickstoff	Alloxurbasen-Stickstoff	Harnmenge
Fall I	20,98	0,846!	0,474	0,372	3200!
Fall II	—	0,536!	—	—	2000

[1]) l. c.

Wir gelangen nun zu dem wichtigsten Punkte dieses Capitels, dem Verhalten der Alloxurkörper im Harne des Uratikers.

Wie wir schon des öfteren erwähnt, ist die Vermehrung der Summe der Alloxurkörper im Harne ein ganz constanter Befund beim Uratiker, der diagnostisch verwerthbar ist.

Zur Illustration dieser Verhältnisse seien einige Zahlen mitgetheilt, die theilweise unserer früheren Arbeit entnommen sind.

Fall	Harnmenge	Alloxurkörper-Stickstoff	Harnsäure-Stickstoff	Basen-Stickstoff
I. Normal	1200	0,260	0,210	0,05
II. Ausgebildete Gicht .	2600	0,449	0,256	0,193
III. Ausgebildete Gicht .	1000	0,351	0,163	0,188
IV. Uratische Diathese .	1440	0,393	0,273	0,120
V. Gicht, zwischen zwei Anfällen	1800	0,392	0,165	0,227
VI. Uratische Diathese .	1700	0,400	0,360	0,040
VII. Kind mit Diathese .	900	0,3047	0,2604	0,0443

In demselben Sinne, in welchem bisher die uratische Diathese als Harnsäurediathese bezeichnet wurde, könnte man den thatsächlichen Verhältnissen entsprechend dieselbe als **Alloxurdiathese** bezeichnen.

Während die älteren Autoren über die Harnsäureausscheidung die widersprechendsten Angaben machten, zeigt der Befund der Alloxurkörper ganz unabhängig von dem Harnsäurewerth eine constante Vermehrung derselben.

Die in der Literatur sich findenden vielfachen Widersprüche finden in dem von uns constatirten Verhalten eine ausreichende Erklärung.

Ein Blick auf die vorstehende Tabelle lehrt uns, dass thatsächlich die Harnsäurewerthe sehr wechselnde Grössen darstellen, wir finden Vermehrung derselben, normale Zahlen und kleinere Werthe als normal. Es sind also alle drei von den verschiedenen Autoren angegebenen Möglichkeiten in unserer Tabelle vereinigt. Constant bleibt nur die Vermehrung der Alloxurkörpersumme in Folge des gesteigerten Nucleinzerfalls.

Wie sich dabei die Harnsäure verhält, hängt einzig und allein von dem Stadium ab, in welchem der betreffende Uratiker steht.

So lange die Organe der Harnsäureprägung, besonders die Niere normal functioniren, wird der Uratiker — wie ein Gesunder — die Hauptmenge der Alloxurkörper als Harnsäure ausscheiden. In dieser Periode wird ein Untersucher, der nur die Harnsäure berücksichtigt, eine starke Vermehrung der letzteren finden (vgl. Fall VI. VII.). Wir werden später sehen, dass diese Individuen die Hauptmenge jener Kranken darstellen, die von den älteren Autoren als an „Vorläufern der Gicht", „uratischer Diathese" leidend bezeichnet wurden.

Im weiteren Verlaufe, d. h. wenn die uratische Diathese schon längere Zeit getragen wurde, beginnen die Organe der Harnsäureprägung nachzulassen, es kommt zur vermehrten Ausscheidung von Alloxurbasen und den damit verbundenen Schädlichkeiten. In dieser Periode findet man gewöhnlich normale Harnsäurewerthe (Fall II. IV.). Nimmt die Schädigung weiter zu und kommt es zu nachweisbarer Schädigung der Niere, tritt als III. Stadium Herabsetzung der Harnsäuremenge unter die Norm auf (Fall III. V.).

In die beiden letzten Stadien fallen die von den Autoren als „echte Gicht" bezeichneten Zustände mit Gelenkveränderungen, Tophis, Anfällen etc.

Wir sehen aus dieser Betrachtung von Neuem, wie ungenügend Bestimmungen der Harnsäure allein sind, um daraus irgend welche Schlüsse ziehen zu können. Die Thatsache, dass bei entwickelter Gicht die Harnsäurewerthe unter der Norm sind, hat besonders E. Pfeiffer durch zahlreiche exacte Untersuchungen festgestellt. Sehr lehrreich erscheint in dieser Hinsicht die von ihm auf dem VIII. Congresse für innere Medicin mitgetheilte Tabelle, die ich hier beifüge.

Gesunde			Gichtkranke		
Alter	Körpergewicht	Harnsäure	Alter	Körpergewicht	Harnsäure
2¼	10,6	0,1	33	74	0,28
3	9,7	0,2	39	92	0,34
6	12,8	0,16	46	81	0,42
8½	20,6	0,27	56	89	0,44
24	55	0,82	58	103	0,34
39	80,8	0,7	66	98	0,46
43	89	0,56	—	—	—

Die angeführten Zahlen beziehen sich auf Fälle von echter Gicht, und zwar auf Perioden, die zwischen zwei Anfällen liegen. Im späteren Verlaufe sinkt nach Pfeiffer's Angabe die Harnsäureausscheidung noch stärker ab, so dass der Harn oft kaum noch Spuren von Harnsäure enthält; es tritt dies ein in dem sogen. cachectischen Stadium der Gicht, in welchem offenbar die Nierenerkrankung bereits weit gediehen ist. Auch Pfeiffer und die meisten älteren Angaben erwähnen, dass die Harne dieser Periode gewöhnlich Eiweiss enthalten und die Eigenschaften des Schrumpfnierenharnes zeigen.

Bereits Pfeiffer spricht sich dahin aus, dass man hiebei unmöglich an Retention denken könne. Es müsse sich um mangelhafte Bildung handeln. Pfeiffer führt die letztere auf die Cachexie zurück und die mit derselben verbundene Herabsetzung des Gesammtstoffwechsels.

Darin, dass die Retention keine Rolle spielt, hat Pfeiffer, wie wir gesehen haben, vollständig Recht behalten. Für die Ursache der mangelhaften Harnsäurebildung die Cachexie anzusehen, scheint mir aber nicht ausreichend, schon aus dem Grunde, weil die Erfahrung lehrt, dass auch Gichtkranke, die noch keineswegs cachectisch sind, geringe Harnsäurewerthe aufweisen. Vielmehr liegt die Erklärung in dem Verhalten der Niere und dem daraus folgenden Auftreten der Alloxurbasen an Stelle der Harnsäure.

Aus der durch unsere Untersuchungen festgestellten Thatsache der vermehrten Alloxurkörperausscheidung des Uratikers mussten wir schliessen, dass das Wesen der sogen. uratischen Diathese auf einem gesteigerten Nucleinzerfall beruht.

Wir haben bisher eine Reihe von Zuständen kennen gelernt, die theils vorübergehend, theils dauernd mit gesteigerter Nucleinzersetzung (vermehrter Alloxurkörperausscheidung) einhergehen. In allen Fällen ist es uns auch gelungen, die Quellen des Nucleinzerfalles im Organismus nachzuweisen. Es handelte sich entweder um Anhäufung von Leukocyten, locale oder allgemeine, und gesteigerten Zerfall derselben, oder um sonstigen Zellzerfall in Organen und Geweben oder endlich um Zerfall von Exsudaten, Hämatomen u. dgl. Von alle dem finden wir beim Uratiker nichts und trotzdem die für den gesteigerten Nucleinzerfall charakteristische Harnveränderung.

Die Erklärung dieses scheinbaren Widerspruches liegt unserer Ansicht nach in einem eigenthümlichen Verhalten des Blutes bei der uratischen Diathese, dessen Entdeckung wir Neusser verdanken.

Er zeigte, dass die Leukocyten der Uratiker eine bei der Färbung mit Triacidmischung zu Tage tretende Eigenthümlichkeit zeigen. Es erscheinen im Protoplasma derselben, meist dicht um den Kern gruppirt, eine grosse Anzahl von Granulis von wechselnder Grösse. Dieselben sind durch basischen Farbstoff intensiv dunkelblau gefärbt. Neusser nennt diesen Befund perinucleare Basophilie. Er vermuthet in den Körnchen eine den Bestandtheilen des Zellkernes nahestehende Substanz, Nuclein oder einen Abkömmling desselben, und hält diese Granulation für einen Ausdruck der Ueberproduction des Zellkernes.

Durch die Thatsache, dass gerade in den Fällen von ausgesprochener uratischer Diathese diese Körnchen sehr zahlreich und gross erscheinen, gewinnt diese Vermuthung an Wahrscheinlichkeit, wenn man bedenkt, dass der Befund der perinuclearen Basophilie immer coincidirt mit Vermehrung der Alloxurkörper im Harn, welche wir als sicheren Ausdruck vermehrten Nucleinzerfalls kennen gelernt haben.

Ein weiterer Hinweis auf den gesteigerten Nucleinzerfall im Organismus des Uratikers liegt in der von vielen Seiten betonten Abnahme der Blutalkalescenz, die eine Folge des Nucleinzerfalls (Phosphorsäure) darstellt.

Es lag auch nahe, durch directe Analyse des Blutes den Nucleingehalt desselben zu prüfen. Es wäre darin der exacte Nachweis der oben ausgesprochenen Erklärung gegeben. Leider waren wir bisher — aus äusseren Gründen — nicht in der Lage, Nucleinbestimmungen im Blute der Uratiker vorzunehmen.

---

[1]) l. c.

IV. Capitel.

Uratische Diathese, Lithiasis, Gicht.

Wir haben in den vorhergehenden Capiteln eine Fülle von Thatsachen gewonnen, die eine neue, bisher ungekannte Anschauung von dem Wesen der Gicht ermöglichen und insbesondere auf die seit Jahrhunderten bekannte Zusammengehörigkeit derselben mit gewissen. ihr verwandten Zuständen ein erklärendes Licht zu werfen im Stande sind.

In diesem Capitel soll die uratische Diathese in ihren Hauptzügen im Sinne unserer Theorie erörtert werden. Auf jedes einzelne Symptom des proteusartigen Krankheitsbildes einzugehen, kann nicht Aufgabe dieses Buches sein.

Die Mehrzahl der älteren Gichttheorien suchte diese Erkrankung mit Vermehrung der Harnsäure im Organismus in Zusammenhang zu bringen. Diese Anschauung wurde von jener Seite auf das heftigste bekämpft, die mit den thatsächlichen Befunden von Harnsäureherabsetzung bei „echter Gicht“ rechnete, und welche Befunde absolut mit der vorstehenden Ansicht nicht harmonirten. Hier hatte also die Theorie eine offenbare Lücke. Levison[1]) hat versucht, dieselbe zu verdecken, indem er von dem obigen Missverhältniss ausgehend die alte Garrod'sche Lehre von der Harnsäureretention hervorholte, und den Satz aussprach, dass für das Zustandekommen der Gicht ausser der Vermehrung der Harnsäure im Organismus noch eine durch Nierenaffection bedingte Retention nothwendig erscheint. Wir

[1]) l. c.

haben bereits oben gezeigt, dass der Versuch Levison's misslungen ist, da wir uns überzeugen konnten, dass die Retention keine Rolle spielt.

Wir haben im Laufe unserer Auseinandersetzungen den Begriff der uratischen Diathese entsprechend unseren Anschauungen präcisirt und sehen, dass die ältere, eben dargelegte Ansicht von der Vermehrung der Harnsäure in gewissem Sinne darin enthalten ist. Die uratische Diathese hat thatsächlich ein Stadium, während dessen die Vermehrung der Alloxurkörper hauptsächlich auf Rechnung der Harnsäure kommt, so lange es nämlich nicht zu den als secundär aufgefassten Organveränderungen gekommen ist. Für dieses I. Stadium allein passt die ältere Definition.

In diesem Sinne führen alle jene Zustände, die im III. Capitel aufgezählt worden sind, theils vorübergehend, theils dauernd eine Stoffwechselanomalie mit sich, die analog erscheint mit diesem I. Stadium der uratischen Diathese.

Es wird nun die Frage zu erörtern sein, ob diese erworbenen Zustände dieselben Folgezustände hervorzurufen in der Lage sind, wie die angeborene uratische Diathese.

Diese Frage muss unbedingt bejaht werden. Allerdings ist es bei der exquisit chronischen Entwicklung der „echten Gicht" von vornherein ausgeschlossen, dass dieselbe bei der relativ kurzen Dauer der in Rede stehenden Zustände zur Ausbildung gelangt. Es ist aber nicht zu leugnen, dass die Bedingungen gegeben sind, unter welchen z. B. bei einem Leukämiker, wenn anders seine Krankheit genügend lang getragen wurde, es zur Ausbildung echter Gichtsymptome kommen könnte, und in der That führt Duckworth[1]) in seinem Buche einen Fall an, der eventuell als Gichtanfall bei einem Leukämiker anzusehen ist und eine analoge Angabe findet sich bei Przibram[2]).

Es scheint also nur die kurze Dauer der Erkrankung zu sein, welche die Entwicklung der Symptome hindert.

Wir können dies auch daraus schliessen, dass ein Symptom, welches gewöhnlich als frühzeitiger Ausdruck der uratischen Diathese, unabhängig von der Dauer der Erkrankung, zu Stande kommt, auch im Gefolge vorübergehender Steigerung des Nucleinzerfalles sehr gewöhnlich zur Beobachtung gelangt, nämlich die Bildung von Harnsäureconcrementen.

---

[1]) l. c.

[2]) Eulenburg's Realencycl. II. Aufl., Bd. VIII, S. 408.

Alle jene Krankheiten, welche zur vermehrten Bildung von Alloxurkörpern führen, zeigen eine ausgesprochene Neigung zur Steinbildung.

Wir finden dies besonders ausgesprochen bei der Leukämie. Bartels[1]) und Eichhorst[2]) beschreiben derartige Fälle.

Hahn[3]) nennt unter den Ursachen der Steinbildung die Pneumonie.

Dass andererseits die Lithiasis zu den Frühsymptomen der uratischen Diathese gehört, ist eine alte Erfahrung.

Charcot[4]) beschreibt einen Krankheitsfall, in welchem Nierensand lange Zeit dem Ausbruche der Gicht voranging.

Andere Autoren betonen wieder, dass in der Descendenz von Gichtkranken einzelne an echter Gicht, andere wieder an Lithiasis erkranken.

Duckworth gibt an, dass nach seiner Erfahrung sehr häufig der Harngries der Gicht vorausgeht. Alle diese Erfahrungen lassen sich mit unserer Theorie sehr gut vereinigen, besonders der Umstand, dass alle Autoren darüber einig sind, dass die Lithiasis eine frühzeitige Erscheinung der uratischen Diathese ist. Wir wissen ja, dass in den Frühstadien derselben Harnsäure im Uebermaasse gebildet wird und im Harne vermehrt erscheint. Es ist leicht verständlich, dass unter geeigneten Bedingungen die überschüssige Harnsäure in den Harnwegen ausfällt und zur Bildung von Concrementen Anlass gibt. Es ist dabei irrelevant, wie man sich die Bedingungen der Ausfällung der Harnsäure vorzustellen hat. Bekanntlich sind hierüber die Meinungen der Autoren getheilt. Während die einen, darunter Salkowski[5]), Posner[6]), Roberts[7]) und in neuester Zeit Mordhorst[8]), das Hauptgewicht auf die Alkalescenzverminderung legen, leugnen andere jedweden Einfluss derselben, so Pfeiffer[9]), Zerner[10]) und jüngst Mendelsohn[11]).

---

[1]) Bartels, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. I, S. 13.
[2]) Eichhorst, Lehrbuch. Bd. IV, S. 8.
[3]) Encycl. des scienc. med. „Gravelle".
[4]) Charcot, Leçons sur les malad. de foie etc. p. 111.
[5]) Salkowski u. Leube, Lehre vom Harn.
[6]) Posner, Zur Therapie des Harnsäureüberschusses.
[7]) Roberts, The Lancet, 1892, No. 26.
[8]) Mordhorst, Verhandl. des XI. internat. Congr. Rom 1894.
[9]) Pfeiffer, Verhandl. des VIII. Congr. f. inn. Med.
[10]) Zerner, Wiener klin. Wochenschr. 1894.
[11]) Mendelsohn, Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 18.

Für uns erscheint nur die Thatsache bedeutungsvoll, dass die Lithiasis in Frühstadien der uratischen Diathese auftritt und für deren Zustandekommen nicht so wie bei den Symptomen der „echten Gicht“ eine Reihe secundärer Organveränderungen unerlässlich sind, die erst durch jahrelange Vergiftung des Organismus mit dem Gichtgift zur Ausbildung gelangen.

Bei dieser Gelegenheit wollen wir noch von jenen Frühsymptomen der uratischen Diathese sprechen, die bisher nicht allgemein als zur Gicht gehörig anerkannt wurden; durch die Blut- und Harnuntersuchung sind wir jetzt im Stande, ihre Verwandtschaft mit der Gicht nachzuweisen.

Dahin gehören jene Krankheitsbilder, die von den älteren Autoren, welche ihren Zusammenhang mit der Gicht richtig erkannten, als „uratische Diathese“, „Vorläufer der Gicht“ und ähnliches bezeichnet wurden.

Die besten und ausführlichsten Darstellungen dieser Zustände verdanken wir den Engländern. Ich folge im Wesentlichen der Beschreibung, die Duckworth in seinem Buche von diesen Zuständen entworfen hat.

Duckworth erkennt bereits, dass der Versuch der Autoren, welche das Wesen der sogen. atypischen Gicht in einer Lithämie suchen, nichts anderes als ein Wortspiel ist. Sie setzen einfach für uratische Diathese — Lithämie, ohne über das Wesen derselben im Klaren zu sein. Duckworth beschränkt sich auf das Thatsächliche. Nach ihm ist die Lithämie als der leichteste Grad von Gicht anzusehen, sie kann sich unter Umständen zur echten Gicht ausbilden.

Im Wesentlichen stimmt diese Anschauung mit der von uns dargelegten Entwicklung der echten Gicht aus der uratischen Diathese.

Was die Symptomatologie der Frühstadien der uratischen Diathese anlangt, so muss man die durch die Stoffwechselanomalie bedingten Allgemeinerscheinungen von den durch übermässige Harnsäureausfuhr bedingten localen Störungen trennen. Die ersteren sind es, welche dem Bilde der uratischen Diathese das proteusartige Aussehen verleihen.

Duckworth sagt im Wesentlichen Folgendes hierüber:

Besonders schwierig ist die Unterscheidung der atypischen Gichterscheinungen gegenüber rheumatischen und neuralgischen Symptomen. Zu beachten ist der Gesammteindruck und die Familiengeschichte.

Nach Hewett[1]) stehen im Vordergrunde der Erscheinungen dyspeptische Beschwerden mit Schmerzen und Gefühl des Vollseins im Magen. Die Bedeutung der Dyspepsie im Krankheitsbilde der uratischen Diathese wird von den meisten Autoren anerkannt. So erwähnt auch Bouchard[2]), dass unter 100 Gichtkranken 31 früher an Dyspepsie gelitten haben. Die häufigsten Symptome bilden die verschiedenartigsten schmerzhaften Affectionen.

Hauptsächlich treten Schmerzen in den Muskeln auf und werden nicht selten für Muskelrheumatismus gehalten. Der Typus hiefür sind die Rückenschmerzen, die gewöhnlich des Morgens einsetzen.

Als sehr charakteristisch gilt ein tiefsitzender, sehr heftiger Schmerz in der Zunge, der 2—3 Tage anhält, dann wieder schwindet und öfters wiederkehrt. Ueberhaupt scheinen tiefliegende Schmerzen, besonders mit Fremdkörpergefühl verbundene, für die Symptomatologie von Wichtigkeit. Ihr häufigster Sitz ist die Achillessehne und die Hüfte. Gelegentlich treten auch Schmerzen der Fusssohle auf, seltener Schwellung derselben.

Knacken der Halswirbelsäule ist etwas sehr gewöhnliches bei Uratikern.

Andeutungen von Knoten an den Fingergelenken findet man häufig schon vor Ausbildung der Gichtsymptome (vgl. Anhang Fall I.), auch tophusähnliche Gebilde an den Fingern, die Schleimbeuteln entsprechen, werden von Duckworth beschrieben.

Sehr häufig sind leichte Ekzeme, die rasch vorübergehen. Ebenso Follikelentzündung an den Nasenflügeln, die nicht zur Eiterung führt, aber mit heftigen Schmerzen einhergeht, sie führt allmählig zur Verdickung der Nasenhaut. Ausserdem gehören eine grosse Reihe nervöser Symptome, Kopfschmerzen eigenthümlicher Art, Migräne, Ischias, nervöses Asthma u. a. ebenfalls zu den Frühsymptomen der uratischen Diathese.

Besonders bei Frauen bleiben sie oft die einzigen Manifestationen, da es bei ihnen viel seltener als bei Männern zur Ausbildung echter Gichtsymptome kommt. Diese Thatsache scheint mit der Lebensweise der Frauen zusammenzuhängen und gibt uns einen therapeutischen Anhaltspunkt. Diesen Einfluss der Lebensweise kannte schon Seneca, der sich in folgender Weise darüber äussert: „Beneficium

---

[1]) Bei Duckworth.

[2]) Buchard, Leçons sur les maladies par ralent. 1880. p. 281.

sexus sui vitiis perdiderunt et quia feminam exuerunt, damnatae sunt morbis virilibus.“

Aeltere Schriftsteller führen die Seltenheit der Gicht bei Frauen auf die Entlastung des Organismus durch die Menstruation zurück. Dieser Gedanke geht bis auf Hippocrates zurück, dieser sagt: „Mulier podagra non laborat, nisi ipsi menstrua defecerint.“

Ein Symptom möge noch Erwähnung finden, welches ich bei Duckworth nicht betont finde, das aber meiner Meinung nach für die Charakteristik des uratischen Habitus von Wichtigkeit zu sein scheint. Es ist dies die bei den Uratikern (Nachkommen von Gichtkranken) schon in jungen Jahren (im zweiten Decennium) auftretende Erweiterung der Capillaren und kleinen Venen, besonders im Gesichte, welche in ihren höheren Graden zur auffallenden Rothfärbung der Wangen und Nase führen. Dieser Habitus wird besonders bei weiblichen Uratikern die Diagnosenstellung erleichtern können.

Im Anschluss daran möchte ich bei dem eminenten praktischen Interesse des Gegenstandes auf die Erscheinungen der uratischen Diathese im Kindesalter in Kürze aufmerksam machen, die eventuell zur frühzeitigen Erkennung des Zustandes führen können.

Im ersten Kindesalter spielen sehr häufig die localen Erscheinungen von Seite der Niere, welche in der Ausscheidung von Harngries begründet sind, eine dominirende Rolle. Diese Fälle sind meist der Diagnose leicht zugänglich.

Es gibt jedoch eine grosse Reihe von Fällen, in denen die Nierensymptome zurücktreten und wie bei den Erwachsenen eine Reihe von Allgemeinerscheinungen auftritt, die bei richtiger Beurtheilung als uratische Diathese sich entpuppen.

Im Anhang führen wir als Beispiel die Krankheitsgeschichte eines Kindes an, welches die hauptsächlichsten Züge dieser Symptomenreihe darbietet.

In dem Buche von Levison über die Harnsäurediathese finden sich auch mehrere derartige Fälle.

Die ausführlichste Darstellung der uratischen Diathese der Kinder rührt von Sutherland [1]) her; er entwirft ein Bild von der Erkrankung, dessen wesentlichste Züge wir in dem anhangsweise beschriebenen Falle wiederfinden.

Die betreffenden Kinder sind für ihr Alter auffallend klein,

---

[1]) Sutherland, British med. Journ. 1892, 886.

dabei geistig sehr früh entwickelt, sehr agil und nervös, launenhaft, in ihrer Stimmung sehr leicht wechselnd, der Schlaf ist sehr unruhig, sie reden oft im Schlafe. Der Appetit ist meist schlecht, die Kinder zeigen auffallende Antipathie gegen gewisse Speisen, sie neigen zu Erkältungen, in deren Gefolge sich oft sehr schmerzhafte Anfälle einstellen. Sehr häufig leiden sie an Katarrhen der Luftwege, Kopfschmerzen und Neuralgien. Schmerzen im Unterleibe werden gewöhnlich um den Nabel oder die rechte Regio iliaca localisirt.

Nach Levison ist dieses Verhalten für Kinder charakteristisch. Sie verlegen Schmerzen, selbst wenn dieselben unzweifelhaft mit der Entleerung von Harngries zusammenhängen, niemals in die Nierengegend, sondern immer in die Nähe des Nabels.

Wenn man seine Aufmerksamkeit diesen Zuständen zuwendet, wird man öfters Gelegenheit haben, in der Descendenz von Gichtkranken derartige Symptomencomplexe zu beobachten.

Nach Hutchinson[1]) sollen die Erscheinungen besonders bei den jüngsten Kindern am ausgeprägtesten sein, was er damit in Zusammenhang bringt, dass die uratische Diathese der Eltern mit zunehmendem Alter immer intensiver ausgeprägt wird.

Man sieht aus dem Wenigen, was ich über die Symptomatologie der Frühstadien der Alloxurdiathese angeführt habe, dass es sich um Zustände handelt, die mitunter ganz charakteristische Krankheitsbilder bieten können.

Duckworth sagt hierüber: „Es kann Jemand gichtkrank sein, ohne dass es eigentlich zu dem kommt, was man gemeinhin Gicht nennt," und an einer anderen Stelle: „Bei Leuten unter 40 Jahren können wir bei genauer Beobachtung zuweilen aus bestimmten Anzeichen das Auftreten der Gicht für spätere Jahre voraussagen, wir können aber auch durch geeignete Massnahmen ihren Ausbruch verhindern und darin liegt der grosse Werth einer zeitigen, richtigen Diagnose."

Bisher machte die frühzeitige Diagnose dieser Zustände die grössten Schwierigkeiten, wenn auch in vielen Fällen die genaueste Berücksichtigung der Familiengeschichte und eine sorgfältige Durchforschung der Anamnese zum Ziele führten.

Meist sind jedoch die Symptome so geringfügig und wenig ausgeprägt, dass sie von den Patienten nicht beachtet werden, besonders fällt dies bei Kindern ins Gewicht. Andererseits ist aber gerade bei

---

[1]) Hutchinson, cit. nach Duckworth l. c.

diesen die rechtzeitige Erkennung der Diathese von weitgehendster Bedeutung, da man, wie wir später sehen werden, durch prophylactische Verfahren und Regelung der Lebensweise den Ausbruch schwerer Krankheitserscheinungen zu verhindern und tiefe Läsionen des Organismus hintanzuhalten in der Lage ist.

In der Untersuchung von **Blut** und **Harn** haben wir jetzt Mittel in der Hand, die exacte Diagnose der uratischen Diathese selbst in den frühesten Stadien zu stellen.

Aus der ererbten Anlage bildet sich im Laufe der Jahre jener Zustand heraus, der in seinen verschiedenen Formen das Krankheitsbild der Gicht darstellt.

Eine Zeitdauer, innerhalb welcher diese Entwicklung zum Abschlusse gelangt, lässt sich nicht bestimmen. Es hängt dies von einer grossen Reihe von Factoren ab. Die wichtigsten davon scheinen vorwiegend die folgenden zu sein: Erstens die Stärke der ererbten Diathese und zweitens die Lebensweise, die ja von Alters her als ätiologisches Moment angeschuldigt wurde. Die Lebensweise allein ist jedoch ohne die ererbte Disposition niemals im Stande, die Gicht zur Entwicklung zu bringen. Dieser Umstand wurde bereits vielfach in der Literatur, darunter besonders von Ebstein, eingehend betont. Im Sinne unserer Theorie ausgedrückt heisst dies: Ohne Alloxurdiathese keine Gicht.

Ausser vielen accidentellen Momenten, die bei der Entwicklung der Gicht mitwirken, wie Lebensweise, Ueberanstrengungen jeder Art, Blei, Alkohol etc., beeinflussen offenbar auch vererbte Anlagen zu anderen Krankheiten, z. B. Scrophulose, in unberechenbarer Weise die Entwicklung der einzelnen Symptome, so dass vielfach durch die Concurrenz verschiedener Diathesen die Krankheitsbilder verwirrt werden.

Wie wir uns bei reiner uratischer Diathese die Entwicklung der echten Gicht zu denken haben, ist nach den vorhergegangenen Auseinandersetzungen leicht verständlich.

Der Mensch mit ererbter Anlage zersetzt continuirlich eine die Norm weit übertreffende Menge von Nuclein. Die durch diesen Zerfall in die Circulation gelangenden Zwischenproducte werden durch Umprägung zu Harnsäure in den hiezu geeigneten Organen

entgiftet. Auf dem Wege bis zu den Entgiftungsorganen sind sie immerhin im Stande, einen wenn auch geringen schädigenden Einfluss auf den Organismus auszuüben, besonders unter dem Einflusse gewisser Momente vielleicht nervöser Natur. Concomitirend mit dieser Circulation schädlicher Stoffe ist die durch den Nucleinzerfall bedingte Säuerung des Organismus.

In Folge dieser continuirlichen Schädlichkeiten entwickeln sich charakteristische Läsionen gerade jener Organe, die für die Entgiftung des Organismus von höchster Bedeutung sind, vor Allem der Niere. Durch dieses Moment ist ein Circulus vitiosus gegeben, der den Uebergang von der uratischen Diathese zur Gicht bildet. Von dem Zeitpunkte an, wo die Entgiftungsorgane in ihrem Zellbestande geschädigt sind, fällt auch deren entgiftende Function weg und der Organismus ist den aus dem Nuclein entstehenden giftigen Endproducten (Alloxurbasen) schutzlos preisgegeben.

Hier erscheint dann das classische Bild der Autointoxication ausgeprägt. Wir sehen, mit welch guter Begründung die Gicht als solche bezeichnet wird.

Ist dieser Zustand einmal zur Entwicklung gekommen, so finden wir als klinischen Ausdruck desselben die classischen Symptome der Gicht und bei der Untersuchung des Harnes eine Herabsetzung der Harnsäure, an deren Stelle eine enorme Ausscheidung von Alloxurbasen tritt. Die Summe beider entspricht den für die uratische Diathese von uns aufgestellten Grössen.

Als Beleg hiefür dienen unsere eigenen Beobachtungen, die an anderer Stelle bereits angeführt sind und aus welchen hervorgeht, dass bei entwickelter Gicht trotz hoher Alloxurkörpersumme die Werthe für die Harnsäure sehr niedrig sind.

Die älteren Angaben der Literatur, diesen Gegenstand betreffend, können nur das letztere Moment berücksichtigen. Aus den meisten derselben geht, soweit dieselben verlässlich erscheinen, hervor, dass bei ausgebildeter Gicht die Harnsäuremenge im Urin herabgesetzt ist. Die meisten Untersuchungen dieser Art verdanken wir Pfeiffer[1]).

Einen Theil seiner Untersuchungsresultate habe ich an anderer Stelle citirt. Vor ihm haben schon viele Autoren die gleiche Angabe gemacht.

Vor allen Anderen Garrod[2]), der dieses Verhalten auf Harn-

---

[1]) l. c.

[2]) l. c.

säureretention zurückführte, dann Lehmann[1]), Ranke[2]), Braun[3]), Cantani[4]) u. A.

Was die klinischen Symptome der echten Gicht anlangt, so würde es uns zu weit führen, an dieser Stelle jedes einzelne derselben durchzuprüfen und zu zeigen, inwieweit dasselbe als Ausdruck der Alloxurbasenvergiftung aufgefasst werden kann.

Es seien nur die wichtigsten Punkte erörtert.

Die Entwicklung der Nierenveränderung in ihren Beziehungen zur Basenvergiftung ist bereits im III. Capitel ausführlich behandelt worden.

Das für die Nierenveränderung Gesagte gilt auch für die an anderen Orten localisirten Läsionen.

Durch die Untersuchungen Ebstein's ist nachgewiesen, dass den Ablagerungen von Harnsäure immer nekrotische Veränderungen der betreffenden Gewebe vorausgehen müssen. Ebenso wie für die Niere sehen wir in den Alloxurbasen jene Substanz, die auch zur Nekrose in den Knorpeln, Sehnen, der Haut etc. Veranlassung gibt. Secundär kommt es dann zur Ablagerung von Harnsäure in den erkrankten Organen.

Man findet alle diese Veränderungen am besten in jenen Stadien der Erkrankung, wo neben Vermehrung der Basen doch noch erhebliche Mengen von Harnsäure gebildet werden.

In den letzten Stadien der Gicht, wo bereits die Nierenaffection hochgradig entwickelt ist und auch andere Organe schwere Schädigungen erlitten haben, hören auch die Harnsäureablagerungen auf; wohl aus dem Grunde, weil keine Harnsäure mehr gebildet wird. Das Krankheitsbild wird das einer Cachexie mit Prävalenz der Nierenerscheinungen, die unter Urämie und Hydrops zum Tode führen.

Es bleibt nun mehr übrig, die Frage zu erörtern, wie im Rahmen unserer Theorie der acute Gichtanfall zu erklären ist. Dass der acute Anfall nichts der uratischen Diathese Fremdartiges, qualitativ davon Verschiedenes ist, ist eine feststehende Thatsache; er ist nichts Anderes, als ein Aufflackern des chronischen Processes unter acut entzündlichen Erscheinungen. Wir müssen uns diesen Vorgang

---

[1]) Lehmann (phys. Chemie).

[2]) l. c.

[3]) Cit. nach Cantani.

[4]) Cantani, Stoffwechselkrankheiten.

so vorstellen, dass der uratische Organismus mit Nucleinproducten plötzlich überschwemmt wird.

Offenbar gibt es im uratischen Organismus derartige Schwankungen, wie ja schon aus den in ziemlich hohem Grade wechselnden Alloxurkörperzahlen im Harn, sowie auch aus der Variabilität des klinischen Bildes hervorgeht.

Dass der acute Anfall mit einer enormen Ueberschwemmung des Organismus mit Nucleinproducten einhergeht, können wir daraus schliessen, dass während des Anfalls die Harnsäure im Urin beträchtlich ansteigt, was gut verständlich erscheint, nachdem in der Periode der acuten Anfälle die Harnsäureprägung noch ziemlich gut von Statten geht und die Grösse der Harnsäurezahlen hauptsächlich von der Menge des Bildungsmateriales abhängig ist.

Besonders lehrreich sind in dieser Hinsicht die Beobachtungen von E. Pfeiffer[1]), von welchen besonders eine, die sich auf eine beträchtliche Zeitdauer vor und während des Anfalles bezieht, äusserst werthvoll erscheint.

	17./2. 85	19./2. 85	Sommer 85 Mittel aus 7 Best.	7./7. 86	15./7. 86	30./7. 86
Harnsäure in 24 Stunden	Beginn des Anfalles	**1,020!**	0,3143	0,3378	0,2610	0,3057

	20./10. 86	9./2. 87	10./2. 87	12./2. 87	16./2. 87	4./3. 87	26./10. 87
Harnsäure in 24 Stunden	0,2238	Beginn des Anfalles	**0,9978!**	**1,7313!**	0,3145	0,2373	0,2110

Bestimmungen dieser Art mit gleichzeitiger Berücksichtigung der Alloxurbasen stehen leider noch aus.

Wodurch diese colossalen Schwankungen veranlasst werden, lässt sich vorderhand nicht mit Sicherheit aussagen.

Vieles spricht dafür, dass hiebei nervöse, vielleicht trophische Einflüsse geltend sind. Bekannt ist, dass nervöse Alterationen jedweder Art bei veranlagten Individuen einen Anfall auszulösen im Stande sind.

Andererseits scheint auch der Darm, vielleicht vorzüglich der lymphatische Apparat desselben (Leukocytose) eine wichtige Rolle zu spielen, da wir sehr häufig auch im Zusammenhang mit Digestionsstörungen acute Anfälle entstehen sehen.

---

[1]) Pfeiffer, Verhandl. des VIII. Congr. f. inn. Med.

Auch durch forcirte Körperbewegungen sollen bei disponirten Individuen acute Anfälle ausgelöst werden (Sydenham). Es ist interessant, dass ich in einem Versuche, der später noch ausführlich besprochen werden soll, durch sehr angestrengte Muskelthätigkeit bei einem gesunden Individuum eine ähnliche Erhöhung der Gesammtalloxurkörper im Harne beobachten konnte, wie sie Pfeiffer während des Gichtanfalles für die Harnsäure erwiesen hat.

Wir verfügen ausserdem über eine Beobachtung, die sich wenigstens als Wahrscheinlichkeitsbeweis für die Richtigkeit unserer Auffassung des acuten Anfalles benützen lässt.

Wir haben nämlich in einem Falle (vgl. Anhang II) gesehen, dass während eines Anfalles die Niere eine acute Läsion erfahren hat, die sich ganz gut mit einer excessiven Steigerung des Gichtgiftes in Einklang bringen lässt.

Der Urin, der früher kein Eiweiss enthielt, wurde plötzlich stark eiweisshaltig, setzte ein ziemlich bedeutendes Sediment ab, welches zum grossen Theile aus Leukocyten bestand, jedoch auch einzelne rothe Blutkörperchen und hie und da auch Cylinder aufwies. Diese beunruhigenden Symptome von Seite der Niere begannen und endeten mit dem Anfall. Der Urin wurde wieder eiweissfrei. Dass der Urin während des Anfalles eiweisshaltig wird, wurde bereits von Anderen öfters beobachtet.

Duckworth spricht von einem Katarrh, der wieder vorübergeht.

Dass ein derartiger Einfluss des Anfalles auf die Niere, wenn er sich öfters wiederholt, von grosser Bedeutung ist, braucht nicht erst erwähnt zu werden. Somit ist auch die Ansicht der Alten gewiss verfehlt, im Auftreten des acuten Anfalles quasi eine nützliche Reinigung des Organismus zu sehen, vielmehr bedeutet derselbe immer eine durch gewisse Schädlichkeiten hervorgerufene Steigerung des Krankheitsprocesses, die allerdings von dem noch kräftigen, widerstandsfähigen Organismus (relativ gesunde Niere) überwunden wird; niemals aber bedeutet der Anfall einen Vortheil für den betreffenden Kranken.

Die Besprechung des acuten Gichtanfalles gibt uns Gelegenheit, endlich auch die Blutbefunde bei der Gicht zu berücksichtigen.

Die von Garrod gemachte Beobachtung, dass im Blute des Gichtkranken mittels des seither berühmt gewordenen Fadenexperimentes Harnsäure in relativ grosser Menge nachweisbar ist, wurde von allen Autoren bisher citirt und bildete den Ausgangspunkt aller weiterer Betrachtungen.

Garrod's Schlussfolgerungen und die von ihm supponirte Retention sind bereits oben abgehandelt.

Wir sind geneigt, den Gehalt des Blutes an Harnsäure während des Anfalles als Ausdruck des maximalen Nucleinzerfalles anzusehen, ganz ähnlich wie wir bei der Leukämie das Blut reich an Harnsäure und anderen ähnlichen Nucleinzerfallsproducten (Xanthinkörpern) finden, wie dies mit Sicherheit aus den Untersuchungen von Salomon hervorgeht. Es sei aber auch hervorgehoben, dass derselbe Forscher in der anfallsfreien Zeit bei Gichtkranken Harnsäure im Blute nicht nachzuweisen im Stande war, welch letztere Thatsache ebenfalls für unsere Ansicht geltend gemacht werden kann. Es scheint thatsächlich, dass nur während des Anfalles die Nucleinproducte in so übermässiger Menge in die Circulation gelangen, dass ihr Nachweis auch im Blute leicht gelingt.

Es wäre von grossem Interesse, bei ein und demselben Individuum den Gehalt des Blutes an Harnsäure und Alloxurbasen vor, während und nach dem Anfalle zu bestimmen, ähnlich wie dies Pfeiffer für die Harnsäure des Urins gethan.

Aus leicht begreiflichen Gründen unterliegt eine derartige Versuchsreihe den grössten Schwierigkeiten, doch wird auch dies bei grossem Material möglich sein [1]).

---

[1]) Während der Fertigstellung dieses Buches kam mir ein Referat über einen Vortrag Klemperer's zu Gesicht, welcher die Angaben Garrod's durch exacte Untersuchungen bestätigen konnte und gleichfalls im acuten Gichtanfall einen beträchtlichen Harnsäuregehalt des Blutes nachweisen konnte. K. untersuchte nur während des Anfalles. Seine Befunde passen ebenfalls in den Rahmen der obigen Erklärung. In dem kritischen Theile seiner Arbeit ist er zu ähnlichen Resultaten wie wir gelangt.

V. Capitel.

Therapeutische Grundsätze.

Es ist begreiflich, dass bisher ebensowenig wie in den Anschauungen über das Wesen der Gicht auch mit Bezug auf die Behandlung eine Einigung unter den Autoren erzielt werden konnte.

Daher kommt es, dass die Gichtkranken noch immer nach den verschiedensten Principien und Methoden behandelt werden. Allerdings hat glücklicherweise meist doch die Erfahrung der Praktiker das erste Wort gesprochen, so dass sich die Aerzte gewöhnten, auch gegen ihre theoretische Ueberzeugung diejenige Behandlungsmethode anzuwenden, die sich in der Praxis am besten bewährt hat.

Wenn wir die aus unseren eigenen Anschauungen über das Wesen der Gicht sich ergebenden therapeutischen Principien in einigen Worten veranschaulichen sollen, müssen wir zunächst die Möglichkeit einer specifischen Gichttherapie ablehnen. Ein Mittel, welches das Wesen der Krankheit trifft, welches im Stande wäre, das dem betreffenden Individuum angeborene Maass der Nucleinzersetzung herabzusetzen, haben wir nicht.

Alles, was wir leisten können, ist die Möglichkeit, durch diätetisches eventuell medicamentöses Verfahren jene Vorkommnisse abzuhalten, die erfahrungsgemäss zu einer unnöthigen Steigerung der Nucleinzersetzung führen.

In zweiter Linie ist unser therapeutisches Augenmerk dahin zu richten, dass die normale Harnsäureprägung in günstiger Weise beeinflusst wird, respective die Organe derselben, also vornehmlich die Niere, möglichst geschont werde.

Aus diesen beiden Gesichtspunkten ergeben sich eine Reihe therapeutischer und insbesondere prophylactischer Massregeln, die theilweise mit den von Alters her bewährten Methoden übereinstimmen.

Vor Allem käme die Alkalitherapie in Betracht.

In Bezug auf die grosse Bedeutung der Alkalien in der Gichttherapie sind alle Autoren einig, wenn sie auch für die Wirkung derselben verschiedene Erklärungen haben.

Die älteren Angaben suchen den günstigen Einfluss der Alkalien in einer die Harnsäurebildung verhindernden Function. Abgesehen davon, dass die Angaben hierüber sehr widersprechend sind, würde eine verringerte Harnsäurebildung in unserem Sinne eher schädlich wirken.

Es sind hiebei zwei Momente zu berücksichtigen.

Zunächst wäre festzustellen, ob die Alkalien im Stande sind, beim Menschen die Nucleinzersetzung zu vermindern. Dadurch wäre dann die von einigen Autoren verzeichnete, allerdings sehr geringe Herabsetzung der Harnsäurezahlen (Stadelmann, Salkowski etc.) zu erklären. Einen derartigen Nachweis zu liefern ist ungemein schwierig. Es könnte hiebei auch der Einfluss der Alkalien auf den Darm eine Rolle spielen. Schon früher erwähnte ich den Gegensatz zwischen den beim Menschen und Hunde gefundenen Resultaten. Beim letzteren tritt durch Alkalizufuhr Vermehrung der Harnsäure auf. Es liesse sich vielleicht vermuthen, dass diese Zunahme auf die durch Lomikowski[1]) constatirte Einwirkung der Alkalien auf den Hundedarm im Sinne einer Hyperplasie der lymphatischen Elemente zurückzuführen ist. Beim Menschen wäre dann das Gegentheil vorauszusetzen.

Ausser dieser ganz hypothetischen Wirkung auf die Nucleinzersetzung rührt wohl die günstige Alkaliwirkung vielmehr von der Aufhebung der Blutsäuerung her, die im weiteren Sinne auch Einfluss auf die Harnsäureprägung zu haben scheint.

Dieser Einfluss auf die Harnsäurebildung lässt sich natürlich beim normalen Organismus nicht feststellen, ebensowenig beim Uratiker, solange seine Harnsäure bildenden Organe gesund sind, da ohnehin das Maximum der Harnsäure gebildet wird.

Dieser Einfluss könnte erst patent werden, wenn — wie bei der ausgebildeten Gicht — die Harnsäureprägung bereits geschädigt ist.

---

[1]) Lomikowski, Berl. klin. Wochenschr. 1893, S. 475.

Es liegen eine Reihe von Beobachtungen, besonders von Pfeiffer, vor, die sich in diesem Sinne verwerthen lassen, indem aus denselben hervorgeht, dass bei ausgebildeter Gicht durch Alkaligebrauch eine Vermehrung der Harnsäure im Harn auftritt. Pfeiffer führt folgende Zahlen an:

Vor dem Alkaligebrauch			Nach dem Alkaligebrauch	
N.	Harnmenge	Harnsäure	Harnmenge	Harnsäure
P.	1425	0,7258	1875	0,7944
Kl.	1750	0,7211	1870	0,7853
Kr.	1810	0,5733	1865	0,5867
V.	1560	0,4707	1540	0,5895
S.	1250	0,9506	1840	1,0856
St.	1425	0,3558	2050	0,7683!
H.	1140	0,6905	1925	0,9292!

Die Zahlen sind so gewonnen, dass von den Patienten, bei denen die Diagnose Gicht unzweifelhaft war, zunächst die 24stündige Harnsäuremenge bestimmt wurde; diese Bestimmung wurde hierauf wiederholt, nachdem die Patienten durch einige Tage ½—1 Liter Fachinger Wasser (entsprechend 2—4 g Natrium hydrocarbonicum, getrunken hatten.

Diese Zahlen sprechen sehr zu Gunsten der oben angeführten Vermuthung.

Es ist dieses Resultat absolut nicht im Widerspruch zu den früher citirten Befunden einzelner Autoren von Herabsetzung der Harnsäureausscheidung durch Alkalien beim Gesunden. Dort handelt es sich möglicherweise um Herabsetzung des Bildungsmateriales bei normaler Harnsäureprägung, hier jedoch um Förderung der gestörten Bildung.

Die Vermehrung der Harnsäurebildung durch Alkalien kommt demnach nur dort zu Stande, wo pathologische Verhältnisse insofern bestehen, als die Harnsäure bildenden Apparate geschädigt sind. Wir können noch hinzufügen, dass diese Schädigung ein gewisses Maass nicht überschreiten darf, da sonst die Alkaliwirkung ausbleibt. Ich schliesse dies aus Versuchen, die Dr. Burian an schweren Nephritiden angestellt, bei denen durch Darreichung von Alkalien keine Steigerung der Harnsäureausfuhr erzielt werden konnte.

Es sind diese Verhältnisse ein gutes Beispiel für die Richtigkeit des Satzes, dass die Wirkung von Medicamenten an Gesunden geprüft, nicht auf den kranken Organismus übertragen werden kann.

Die hervorragendste Rolle in der Behandlung der Gicht spielt seit jeher mit Recht die Diät.

Ganz abgesehen von der schon längst verlassenen Irrlehre, das Fleisch, respective Eiweisskörper überhaupt als Harnsäurebildner dem Uratiker womöglich ganz zu entziehen, drehen sich die meisten Kostordnungen auch der neueren Autoren um die Frage: Eiweiss oder nicht?

Nach den Untersuchungen von Horbaczewski u. A. hat die reichliche Zufuhr von Eiweisskörpern einen gewissen Einfluss auf die Verdauungsleukocytose, mithin auch auf die Bildung von Alloxurkörpern. Insofern ist nicht zu leugnen, dass die von den Praktikern seit langem gemachte Erfahrung, dass die übermässige Zufuhr von Eiweisskörpern dem Uratiker schädlich ist, auch in den neueren Forschungen eine theoretische Stütze findet. Wir selbst konnten in zahlreichen Untersuchungen an Gesunden durch sehr gesteigerte Zufuhr von Fleisch eine ziemlich beträchtliche Steigerung der Alloxurkörper im Harn hervorrufen.

Wir werden daher unbedingt der von vielen Autoren empfohlenen gemischten Kost das Wort reden. Ausschliessliche Eiweissernährung hat auch die Gefahr excessiver Säuerung des Organismus.

Wenn auch durch den Eiweissgehalt der Nahrung ein geringes Plus an Alloxurkörpern gegenüber reiner Pflanzenkost gebildet werden sollte, hat die Ernährung mit Eiweiss so viele Vortheile, dass dieser Fehler vernachlässigt werden kann. Vor Allem ist beim Uratiker die bei reiner Pflanzenkost nothwendige Ueberladung des Digestionstractes, der ja immer mitbetheiligt erscheint, zu vermeiden.

Als theilweiser Ersatz für die Fleischnahrung wird in erster Linie das Fett zu berücksichtigen sein.

Ich halte es nicht für unwichtig, bei diesem Punkte wenigstens ganz kurz auf die Wahl der einzelnen thierischen Gewebe zu Ernährungszwecken einzugehen und die Anhaltspunkte darzulegen, die uns bei dieser Wahl leiten. Neben dem Eiweiss enthalten die gebräuchlichen eiweisshaltigen Nahrungsmittel nämlich Stoffe, deren Zufuhr für den uratischen Organismus direct contraindicirt erscheint.

Diese Stoffe sind die Nucleine und die sogenannten Extractivstoffe des Fleisches.

Mit Rücksicht auf die ersteren ist vor Allem der Genuss jener

thierischen Organe zu untersagen, welche nucleinreich sind, also sämmtliche kernreichen Gewebe, z. B. Thymus, Leber, Milz, Niere, da sie alle eine bedeutende Steigerung der Alloxurkörper im Harne hervorrufen (vgl. Horbaczewski, Weintraud, eigene Untersuchungen).

Das Fleisch nimmt in dieser Hinsicht eine Sonderstellung unter den thierischen Geweben ein. Hierauf hat zum ersten Mal Kossel aufmerksam gemacht, indem er zeigte, dass die Muskelfasern, aus modificirten Zellen bestehend, ein Kern- und in Folge dessen nucleinarmes Gewebe darstellen.

In diesem Punkte sind alle Fleischsorten ziemlich gleich, daher auch alle in der Kostordnung des Uratikers zulässig.

Die zweite Gruppe schädlicher Stoffe, welche ihren deletären Einfluss auf die Niere ausüben, die Extractivstoffe, kommen ebenfalls bei der Fleischernährung in Betracht. Es scheint uns eine gewisse Bedeutung hiebei der Zubereitung des Fleisches zuzufallen.

Es ist eine alte Erfahrung, dass in jenen Ländern, in welchen sehr viel rohes und gebratenes Fleisch genossen wird, die echte Gicht auffallend häufig zur Ausbildung kommt, während z. B. in Oesterreich, wo die ausgebildete Gicht nur selten angetroffen wird, vorwiegend das ausgekochte Fleisch die übliche Fleischkost bildet.

Thatsächlich wird durch das Auskochen des Fleisches mit Wasser der grösste Theil der Extractivstoffe aus demselben entfernt und geht in die Suppe. Es ist daher diese Methode der Zubereitung des Fleisches für die Ernährung des Uratikers besonders zu empfehlen.

Natürlich ist ihm der Genuss der Suppe, welche die gelösten Extractivstoffe seiner Fleischportion enthält, zu untersagen.

Dasselbe gilt auch für die beliebten Extracte und Saucen, vor Allem für den Fleischextract κατ' ἐξοχήν.

Beiläufig sei hier bemerkt, dass diese Substanzen auch bei Nierenerkrankungen sehr schädlich wirken.

In diese Gruppe gehören auch alle scharfen Gewürze und die von Alters her verpönten Genussmittel aus der Gruppe der Balsamica und Cathartica.

Was die Kohlehydrate bei Gicht anlangt, sind auch hierüber die Ansichten der Autoren diametral entgegengesetzt.

Pfeiffer[1]), von dem die neueste Bearbeitung der Gichttherapie

---

[1]) Pfeiffer im Handbuch von Pentzoldt und Stintzing.

herrührt, will die Kohlehydrate aus der Küche der Uratiker gänzlich verbannen.

Pfeiffer stützt sich hiebei auf die allerdings richtige Thatsache, dass durch kohlehydratreiche Nahrung eine Herabsetzung der Harnsäure im Urin nicht erzielt und bei Fleischkost nicht viel mehr ausgeschieden wird. Die Schlussfolgerungen, die er aus dieser Thatsache zieht, aber scheinen uns verfehlt. Er legt Gewicht darauf, dass bei Kohlehydratzufuhr, an Stelle von Eiweiss, das Verhältniss Harnstoff zu Harnsäure sich zu Gunsten der letzteren ändert. Wie könnte das auch anders sein, nachdem die Harnsäurezahl gleich bleibt, da sie von der Nahrung unabhängig ist und nur der Harnstoff abnimmt. In dem Falle, den Pfeiffer zum Beweise seiner Theorie anführt, ist der Werth des Harnstoffs auf $^1/_3$ gesunken, von 46 auf 17. Da ist es wohl selbstverständlich, dass das Verhältniss sich ändern muss.

Es existiren allerdings Angaben, sogar aus der neuesten Zeit, welche in dem Harnstoffe ein Heilmittel der uratischen Diathese erblicken. Es sind dies alle jene, die das Wesen der Erkrankung in gestörten Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure erblicken, wie dies vor Allem Pfeiffer selbst thut.

Von diesem Standpunkt ausgehend sehen sie dann in dem Harnstoff ein Lösungsmittel der Harnsäure, wie Rüdel[1]), Rosenfeld[2]) u. A.

Wie illusorisch alle diese Versuche, die Harnsäure innerhalb des Organismus zu lösen, sind, hat jüngst erst Mendelsohn[3]) gezeigt, ganz abgesehen davon, dass die Löslichkeit der Harnsäure für den uratischen Organismus ganz belanglos ist.

Wir können daher in den von Pfeiffer angeführten Argumenten absolut keine Anhaltspunkte gewinnen, die Kohlehydrate zu perhorresciren.

Wohl wird es sich empfehlen, mit Rücksicht auf die schädliche Wirkung starker Milchsäurebildung und zur Verhütung dyspeptischer Beschwerden, wie sie leicht durch übermässige Zufuhr von Kohlehydraten besonders beim Uratiker zu Stande kommen, ein gewisses Maass bei Benützung der Kohlehydrate vorzuschreiben.

---

[1]) Rüdel, Arch. f. exp. Path. 30. Bd.

[2]) Rosenfeld, Centralbl. f. klin. Medic. 1895.

[3]) l. c.

In ähnlichem Sinne glaube ich auch die Vorschriften von Ebstein[1]) zu verstehen.

Viel grössere Einigung herrscht unter den Autoren in der Frage der Fetternährung der Gichtkranken, obzwar es auch hier nicht an Stimmen fehlt, die gegen das Fett gesprochen haben. Das Verbot von Fett ist einer der wichtigsten Punkte der Cantani'schen Gichtdiät. Die Haltlosigkeit dieser Vorschrift, die sowohl jeder theoretischen Begründung ermangelt, als auch in der Praxis keine Stütze findet, ist bereits von Ebstein genügend erwiesen.

Von vielen Seiten wurden auch gegen die Milch Einwendungen erhoben, und zwar wurde von den einzelnen Autoren bald dieser, bald jener Bestandtheil angeschuldigt. Alle Argumente dieser Art erwiesen sich als nicht stichhaltig. Im Gegentheil bietet die Milch bei der Ernährung der Uratiker sehr grosse Vortheile schon aus allgemeinen Gründen, aber insbesondere darum, weil die Nucleine der Milch keine Alloxurbasen enthalten und sich dadurch vor den Kernnucleinen auszeichnen.

Das von der Milch Gesagte gilt mit geringen Einschränkungen auch für die Eier. Auch diese sind ein für den Uratiker vorzüglich geeignetes Nahrungsmittel. Auch die Nucleine des Dotters enthalten nach den Untersuchungen von Kossel[3]) keine Alloxurbasen.

Obst und Gemüse werden von allen Gichtärzten sehr gerühmt, und ist deren günstiger Einfluss offenbar auf den Gehalt an pflanzensauren Alkalien zurückzuführen.

Auch bei der Pflanzenkost wird es sich empfehlen, mit Rücksicht auf unsere theoretischen Auseinandersetzungen eine Auswahl zu treffen.

Bekanntlich gibt es auch in der Pflanzenreihe eine grosse Anzahl von Geweben, die reichlich Substanzen enthalten, die zur Gruppe der Alloxurbasen gehören. Es sind dies besonders junge Gewebe, Keimlinge, gewisse Samenarten u. dgl.

Es wäre demnach der Genuss der hiehergehörigen Gemüse, z. B. Spargel, einzuschränken und vorzüglich der Genuss der blattartigen Gemüse und Salate zu empfehlen.

Eines der wichtigsten Momente in der Diätetik des Uratikers und das einzige, in welchem vollständige Einhelligkeit der Autoren herrscht, ist das Verbot des Alkohols in jeder Form.

---

[1]) Ebstein, Regimen bei der Gicht. Wiesbaden 1885.

[2]) Cantani, Handbuch der Stoffwechselkrankheiten.

[3]) l. c.

Dass derselbe einen directen schädlichen Einfluss im Sinne der Steigerung der Nucleinzersetzung ausüben könnte, dafür konnten wir keine Anhaltspunkte gewinnen. Wohl aber ist der deletäre Einfluss auf die Niere unbestritten. Besonders wichtig wird es sein, den Alkohol aus der Kinderstube der Descendenten von Uratikern zu entfernen. Bei älteren Gichtkranken wird es oft genügen müssen, den Alkoholgenuss nur einzuschränken. Es ist nämlich eine alte Erfahrungsthatsache, dass strenge Entziehungscuren gerade bei Gichtkranken sich nicht bewähren.

In allen Vorschriften für Gichtkranke findet sich als sehr gerühmte Massregel ausgiebige Körperbewegung.

Ich möchte es nicht unterlassen, an dieser Stelle einen Versuch mitzutheilen, den Dr. Pöch anzustellen die Güte hatte und aus welchem hervorging, dass forcirte Körperbewegung zur Steigerung der Alloxurkörperausscheidung führt, also mit beträchtlichem Nucleinzerfall einhergeht.

Versuch:

Normaler Harn vor der Arbeit:

24 Stunden-Menge . .	1050 ccm
Gesammtstickstoff . .	17,15
Harnsäure	**0,93** (Mittel aus zwei Bestimmungen).

Harn aufgefangen während einer Schneeschuhpartie:

Menge	1100 ccm
Gesammtstickstoff . .	17,23
Harnsäure	**1,14** (Mittel aus zwei Bestimmungen).

Harn unmittelbar nach einer Schneeschuhpartie:

Menge	1175 ccm
Gesammtstickstoff . .	19,77
Harnsäure	**1,294** (Mittel aus zwei Bestimmungen).

Wir sehen also, dass durch übermässige Körperbewegung die uratische Diathese direct gesteigert, daher in dieser Beziehung den Uratikern Mässigung geboten erscheint, besonders wenn dieselben Hang zum sportartigen Betreiben einer Körperbewegung zeigen.

Vielleicht ist in diesem Versuch eine Erklärung für die schon von Sydenham beobachtete Thatsache zu suchen, der im Anschlusse an heftige körperliche Anstrengung einen acuten Anfall entstehen sah. Es würde dies recht gut zu unserer Ansicht passen, die ja dahin geht, den acuten Anfall als plötzliche Steigerung der Alloxurkörper anzusehen.

Mit diesen wenigen therapeutischen Sätzen wollten wir nur ein Schema der aus unseren Anschauungen vom Wesen der Erkrankung

entspringenden Grundsätze skizziren. Detaillirte Vorschriften für jedes einzelne Symptom zu geben, lag nicht in unserer Absicht. Auch halten wir es für ein Ding der Unmöglichkeit, bei einer so exquisit chronischen Krankheit, die thatsächlich ab ovo beginnt, bei der eine so grosse Zahl theils angeborener (Diathesen), theils äusserer Einflüsse concurrirt, um das ursprüngliche Krankheitsbild zu compliciren, alle diese Einflüsse vorherzusehen und die geeignete Behandlung der durch dieselben hervorgerufenen Krankheitserscheinungen vorzuschreiben.

Anhangsweise seien noch drei Krankheitsgeschichten mitgetheilt, welche als Typen der Entwicklung der Alloxurdiathese angesehen werden können.

Anhang.

Krankheitsgeschichten.

I. Uratische Diathese.

W., 46 Jahre alt, Kaufmann, verheirathet, steht in ambulatorischer Behandlung seit Juni 1895. Vater des Patienten litt an Lithiasis und wurde mehrmals operirt. Kinder des Patienten sind angeblich gesund, aber blass. Genauere Untersuchung derselben ist unmöglich.

Patient selbst weiss aus früheren Zeiten von keiner erheblicheren Gesundheitsstörung. Er beobachtete nur, dass sein Urin häufig ein starkes Sediment absetzte. Vor einigen Jahren litt er an einer juckenden Hautaffection und öfters an leichten von ihm als rheumatoid bezeichneten Affectionen. Seit mehreren Jahren wird er häufig von Kopfschmerzen heimgesucht, die entweder in beiden Scheitelgegenden ihren Sitz haben oder von der Nackengegend ausgehen und sich allmählig über den Scheitel ausbreiten. — Im Anfalle steigert die geringste Bewegung die Schmerzen aufs heftigste.

Vor einem Jahre litt Patient an einer sehr schmerzhaften Affection der rechten Achillessehne, die vom behandelnden Arzte als entzündlich bezeichnet wurde und erst nach längerer Zeit verschwand. Seit März l. J. ist Patient erst eigentlich krank. Die Krankheit äusserte sich zunächst in ischialgischen Schmerzen beiderseits, die bei Bewegung immens gesteigert wurden, so dass Patient durch längere Zeit absolute Ruhe halten musste. Auf Anrathen des Arztes versuchte Patient eine Kaltwassercur; im Verlaufe derselben trat eine äusserst schmerzhafte Hautaffection auf, die von einem hervorragenden Dermatologen als Erythema nodosum bezeichnet wurde. Nach Ablauf dieser Affection liessen die ischialgischen Schmerzen etwas nach, dafür traten Schmerzen in der Muskulatur der linken Schulter auf. Ausser diesen spontanen Angaben gibt Patient auf Befragen hin an, dass er auch häufig Schmerzen in den Füssen und Händen verspüre. Typische Anfälle hat er nie gehabt. Patient machte im heurigen Frühjahr eine Karlsbader Cur mit, ohne besonderen Erfolg. Patient hat immer sehr regelmässig gelebt, ist seit mehreren Jahren verheirathet, seine

Nahrung bestand aus gemischter Kost ohne Uebermaass, Alkohol hat er nur in minimalen Mengen genossen. Starker Raucher. Ist seit Jahren geistig sehr angestrengt. Appetit immer gut gewesen, seit Jahren habituelle Obstipation.

Die Untersuchung des Patienten ergab folgenden Befund:

Kräftiger Knochenbau, ziemlich gross; Haut etwas blass, gut eingeölt, feucht, keine Hautaffection, Panniculus adiposus stark entwickelt. Keine Tophi an den Ohrmuscheln. Die Gelenksgegenden zwischen II. und III. Phalange an den 3gliedrigen Fingern etwas verdickt. Die Muskulatur mässig entwickelt. Der Deltoideus links auf Druck schmerzhaft, ebenso bei activen und passiven Bewegungen des Schultergelenkes. Druck im Verlaufe des rechten Ischiadicus schmerzhaft.

Innere Organe normal, insbesondere das Herz nicht vergrössert, Herztöne rein. Arterien weich, gut gefüllt. Puls von mittlerer Frequenz. Nierengegend nicht schmerzhaft.

Leber, Milz normal.

Schon aus der Anamnese kann bei einiger Erfahrung die Diagnose uratische Diathese gestellt werden. Die exquisite hereditäre Belastung von Seiten des Vaters, der an Steinkrankheit litt, spielt eine grosse Rolle. Ein weiteres Moment sind die Hautaffectionen, die in den meisten Krankengeschichten der sogen. latenten Gicht wiederkehren. Was die Kopfschmerzen betrifft, ist besonders die Steigerung durch die geringste Körperbewegung typisch. Dass Migräne und Kopfschmerzen zum Bilde der uratischen Diathese gehören, ist eine alte Erfahrung in neuester Zeit. In neuester Zeit wurden dieselben von Rachford [1]) direct als Ausdruck der Xanthinbasenvergiftung angesehen. Derselbe hat eine abnorme Steigerung der Xanthinbasen, speciell des Paraxanthins, dafür verantwortlich gemacht und auch durch eine Versuchsreihe am Thiere die eminent giftigen Eigenschaften dieser Base nachgewiesen. Die Ischias zählt schon in den ältesten Handbüchern zu den sogen. gichtischen Affectionen. Der objective Befund ist ziemlich dürftig ausgefallen. Objective Veränderungen sind in diesen Stadien der uratischen Diathese nicht zu finden, daher der von den älteren Autoren gebräuchliche Name „latente Gicht“. Das einzige wären die minimalen Verdickungen an den Fingergelenken. Der Sitz zwischen II. und III. Phalanx ist für Gicht charakteristisch und differential-diagnostisch gegenüber Verdickung zwischen Metacarpus und I. Phalanx, die für Arthritis deformans sprechen, zu verwerthen.

Die Entscheidung in der Diagnosenstellung fällt der Unter-

[1]) l. c.

suchung des Blutes und des Harnes zu. Beide fielen positiv aus. Das Blut zeigte die für uratische Diathese charakteristische Veränderung der perinuclearen Basophilie in hochgradiger Weise ausgesprochen.

Es ist dies um so bemerkenswerther, als nur der Grad der perinuclearen Basophilie diagnostische Bedeutung hat. Man findet häufig im Blute hie und da einzelne perinucleare Granula, in einem oder dem andern Leukocyten. Bei einiger Erfahrung jedoch wird man dieses rudimentäre Verhalten genau trennen können von dem Befunde bei thatsächlich vorhandener uratischer Diathese, bei welcher jeder einzelne Leukocyt ohne Ausnahme vollgepfropft erscheint von den um den Kern gelagerten, dunkel tingirten Granulis.

Die Harnuntersuchung, welche besonders mit Rücksicht auf die Alloxurkörperausscheidung von Wichtigkeit ist, ergab folgenden Befund:

Die 24 Stunden-Menge 1700 ccm, spec. Gew. 1020, dunkelgelb, ziemlich klar. Sediment oxalsaurer Kalk und vereinzelte Harnsäurekrystalle.

Sehr geringe Spur Eiweiss, kein Zucker.

Gesammtstickstoff	18,7 g
Alloxurkörperstickstoff . . .	**0,40** g
Harnsäurestickstoff	**0,36** g
Basenstickstoff	**0,04** g

Auch hier wieder das typische Verhalten, welches ich für die uratische Diathese als charakteristisch angegeben habe (vergl. Kolisch und Dostal l. c.). Die Bestimmung der drei Werthe, Summe der Alloxurkörper, Säure und Basen, gestattet in diesem Falle auch den sichern Schluss, dass die Organe der Harnsäureprägung, also besonders die **Niere,** sich vollständig normal verhalten. Es ist dies um so werthvoller, als die geringen Spuren von Albumin, die sich im Harne gefunden haben, auf eine Affection der Niere hindeuten könnten.

II. Echte Gelenksgicht, mit acuten Anfällen.

H., Banquier, 46 Jahre. Vater litt an Lithiasis, wurde mehrmals operirt. Mutter an Vitium cordis unter Erscheinungen von allgemeinem Hydrops gestorben.

Patient soll als Kind eine Lungenaffection überstanden haben, ohne nähere Details darüber angeben zu können. Von Zeichen einer uratischen Diathese

weiss Patient wenig anzugeben. Seit seiner Jugend ist er sehr leicht erregbar, jähzornig. Seit vielen Jahren leidet er an plötzlich auftretenden Magenbeschwerden, die mit grosser Uebelkeit, Schmerzen in der Magengegend einsetzen, zu Erbrechen führen und meist in einigen Stunden vorübergehen. Gewöhnlich traten diese Anfälle des Nachts auf. Auffallende Anomalien im Urin hat Patient nicht beobachtet, ausser dass der Urin sehr häufig Uratsedimente absetzte. Vor circa 10 Jahren hatte Patient zum ersten Mal einen acuten Gichtanfall, der das Kniegelenk und Fussgelenk betraf, vom Arzte aber fälschlich als Beinhautentzündung aufgefasst und demgemäss mit Jodpinselungen u. dgl. behandelt wurde. In den folgenden Jahren wiederholten sich die Anfälle alljährlich. Erst in den letzten Jahren traten regelmässig im Frühjahr und Spätherbst Anfälle auf. Während dieselben in früheren Jahren immer nur die unteren Extremitäten betrafen, insbesondere die Fussgelenke, trat im letzten Jahre auch eine heftige Entzündung des rechten Handgelenkes auf. Erst seit 2 Jahren weiss Patient, dass er gichtleidend ist und wird der entsprechenden Therapie zugeführt. Während er früher reichlich Bier genoss, wird in den letzten 2 Jahren der Genuss desselben eingeschränkt; Sommer 1894 machte Patient eine Trinkcur in Karlsbad durch. In der Zeit zwischen den Anfällen befindet sich Patient relativ wohl. Von Zeit zu Zeit verspürt er in der letzten Zeit Druck und Stechen in der linken Seite, von Zeit zu Zeit klagt er über Anfälle von Athemnoth. Ich beobachtete den Patienten während zweier Anfälle, von denen der letzte im Februar 1895 begann. In etwas atypischer Weise traten Schmerzen im linken Sprunggelenke auf, die mit leichter Anschwellung verbunden waren, worauf Patient das Bett aufsuchte. Nach Umschlägen von Bleiwasser ging die Schwellung in einigen Tagen zurück, es trat aber eine gleiche an dem rechten Handgelenke auf, die mit sehr heftigen Schmerzen verbunden war, welche besonders des Nachts exacerbirten und dem Patienten den Schlaf raubten. Die Entzündung breitete sich längs der Sehnenscheiden über den ganzen Handrücken aus; es bildete sich ein teigiges Exsudat an dieser Stelle aus; die Haut darüber war stark geröthet, die Schmerzen sehr heftig. Fieber war nur an einem einzigen Tage zu constatiren.

Die Zunge war während der Dauer der entzündlichen Erscheinungen stark belegt, der Appetit sehr herabgesetzt.

Interessant war der Harnbefund. Während in der anfallsfreien Zeit keine Spur von Eiweiss nachzuweisen war (mehrere Untersuchungen), zeigte der Urin während der Dauer des Anfalles deutliche Eiweissreaction und ein ziemlich reichliches Sediment, welches der Hauptmenge nach aus Leukocyten bestand, doch auch einzelne rothe Blutkörperchen und Cylinder enthielt. Leider konnte ich keine 24 Stunden-Menge erhalten.

Die Untersuchung der sonstigen Organe ergab damals folgenden Befund:

Ziemlich kleines Individuum von gracilem Knochenbau, Muskulatur sehr mässig entwickelt, Fettpolster sehr gering.

Hautfarbe blass, die Haut feucht, gut eingeölt. An der linken Ohrmuschel an dem höchsten Punkte des Helix ein fast kirschkerngrosser Tophus, der auf der Höhe aufgebrochen ist und eine weissliche, kreidige Masse (Harnsäure) entleert. An Nase und Wangen ein dichtes Netz erweiterter Capillaren.

Herz und Lungen zeigen normale Verhältnisse.

Die entzündlichen Erscheinungen dauerten circa 4 Wochen. Nach Ablauf dieser Zeit blieb eine Schmerzhaftigkeit im linken Sprunggelenk, in der Achillessehne und ein ziemlich massiges Exsudat in den Sehnenscheiden des rechten Handrückens und über dem Handgelenke zurück, welches eine fast totale Einschränkung der Beweglichkeit zur Folge hatte. In kurzer Zeit trat auch eine deutliche Atrophie der Strecker des Unterarmes auf. Elektrische EAR war niemals nachweisbar.

Durch Massage und Elektricität gelang es erst einen Monat nach Ablauf der entzündlichen Erscheinungen, die Hand zur Norm zurückzuführen.

Eine spätere Untersuchung ergab, dass Reste der abgelaufenen Entzündungsprocesse an beiden Sprunggelenken wahrzunehmen sind. Die Hände sind vollständig normal. Auch keine Veränderung an den Fingern.

Der 24 Stunden-Harn, in der anfallsfreien Zeit untersucht, ergab folgende Verhältnisse:

Kein Eiweiss, kein Zucker.

Spärliches Sediment, vereinzelte Epithelien, Leukocyten.

Harnmenge	1800
Alloxurkörperstickstoff	0,392
Harnsäurestickstoff	0,165
Basenstickstoff	0,227

Seit dem letzten Anfall befindet sich Patient ziemlich wohl, nur stellen sich von Zeit zu Zeit Schwindelanfälle ein.

Merkwürdigerweise wurde in diesem Falle die wahre Natur des seit 12 Jahren manifesten Leidens von den Aerzten nicht erkannt, obwohl Patient seit frühester Kindheit immer unter ärztlicher Observation stand und die exquisite hereditäre Belastung sowie der ganze Habitus die Diagnose erleichtern mussten.

Ueber den letzten beschriebenen Anfall konnte kein Zweifel bestehen, dass derselbe als acuter Gichtanfall aufzufassen ist, wenn auch die Localisation der Entzündungserscheinungen im ersten Moment die Diagnose erschwerte. Es kam nur eine Verwechslung mit acutem Gelenkrheumatismus in Betracht, doch konnte die letztere Erkrankung ohne Weiteres ausgeschlossen werden. Die Fieberlosigkeit fast während des ganzen Verlaufes, die Anamnese, das Aussehen der entzündeten Partien, die starke Betheiligung der Sehnenscheiden und der Haut sprechen für Gicht, vor Allem aber der Tophus am Ohr und die Erzählung des Patienten, dass ähnliche Anfälle in typischer Weise schon vorhergegangen. Bestätigt wurde die Diagnose durch die Blut- und Harnuntersuchung.

III. Uratische Diathese im Kindesalter.

H., Sohn des vorigen, 9 Jahre alt, der jüngste von 4 Geschwistern, die keinerlei auffallende Erscheinungen zeigen.

Patient war in seinen ersten Lebensjahren ein ganz normales, gut genährtes Kind. Seit einigen Jahren beobachten seine Eltern eine Veränderung vorwiegend seines Charakters. Er wurde auffallend reizbar, die geringsten Anlässe können bei ihm heftige Zornesanfälle hervorrufen. In wenigen Minuten jedoch ist alles vorüber und er benimmt sich, wie wenn nichts vorgefallen wäre. Dabei wurde er zunehmend ängstlich, er beobachtet seinen jeweiligen Körperzustand in einer Weise, wie es sonst nur bei alten Hypochondern üblich ist. In letzter Zeit neigt er zur Boshaftigkeit. Er übertrifft seine anderen Geschwister, besonders den nicht viel älteren Bruder bedeutend an Intelligenz.

Seit mehreren Jahren ist er immer sehr blass und mager. Sein Appetit ist schlecht. Der Schlaf ist seit Jahren sehr unruhig. Fast allnächtlich schreit er im Schlafe auf, steigt oft aus dem Bette, geht durch mehrere Zimmer — alles, ohne am nächsten Morgen davon das geringste zu wissen. Trotzdem er im Essen sehr mässig ist, leidet er oft an Indigestionen. Sehr häufig klagt er über Schmerzen in der Brust, die sich beim Athmen steigern. Im Sommer 1893 hatte er durch mehrere Tage einen — damals als Muskelrheumatismus aufgefassten — Anfall von Schmerzen, die sich hauptsächlich in Brust und Rücken localisirten. Es bestand damals Fieber, vollständige Appetitlosigkeit, sehr hochgestellter, harnsäurereicher Urin. Die inneren Organe waren vollständig normal. Auf kleine Dosen von Salicylsäure verschwanden die Beschwerden.

Solche Anfälle, jedoch viel weniger heftig, wiederholten sich in den folgenden Jahren zweimal.

Bei der letzten Untersuchung im Frühjahr d. J. ergab sich folgender Befund:

Für sein Alter mässig gross, auffallend mager und blass. Die Haut sehr dünn, überall Venen durchscheinend.

An den inneren Organen normaler Befund.

Harnmenge	900
Alloxurkörperstickstoff	0,3047
Harnsäurestickstoff	0,2606
Basenstickstoff	0,0443

Kein Eiweiss. Harnsäuresediment.

Wir sehen, dass das eben geschilderte Bild grosse Aehnlichkeit mit dem oben skizzirten Symptomencomplex der uratischen Diathese im Kindesalter zeigt. Im Zusammenhang mit der exquisiten hereditären Belastung war die Diagnosenstellung leicht, besonders auch mit Rücksicht auf die Schmerzanfälle, welche kaum eine andere Deutung zulassen. Harn- und Blutbefund stellten auch in diesem Falle die Richtigkeit der Diagnose fest.